# OPTISCHE AKTIVITÄT AUF GRUND GEOMETRISCH ISOMERER SUBSTITUTION EINES KOHLENSTOFFATOMS

am Beispiel des:

(±) 1-cis, 1-trans-Bis-(ß-styryl)-3-piperidino-propanol(1)

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät

der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Klaus Brendel

aus Berlin

1962

Druck:

Ernst - Reuter - Gesellschaft
der Förderer und Freunde der Freien Universität e.V.

Dissertations - Druckstelle

Berlin-Dahlem, Garystr. 45, Tel.: 76 52 61, App. 668

# OPTISCHE AKTIVITÄT AUF GRUND GEOMETRISCH ISOMERER SUBSTITUTION EINES KOHLENSTOFFATOMS

am Beispiel des:

(±) 1-cis, 1-trans-Bis-(ß-styryl)-3-piperidino-propanol(1)

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät

der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Klaus Brendel

aus Berlin

Gedruckt mit Genehmigung
der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Freien Universität Berlin

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Referent: Prof. Dr. R. Riemschneider
Korreferent: Prof. Dr. G. Manecke

Tag der mündlichen Prüfung: 15. 2. 62
Tag der Promotion: 25. Juli 1962

Die vorliegende Arbeit wurde auf Anregung und unter Leitung von Herrn Prof. Dr. R. RIEMSCHNEIDER an der Freien Universität Berlin angefertigt.

Es ist mir eine angenehme Pflicht, meinem verehrten Lehrer, Herrn Prof. Dr. R. RIEMSCHNEIDER, an dieser Stelle für das der Arbeit jederzeit entgegengebrachte grosse Interesse sowie die Bereitstellung der notwendigen Mittel herzlich zu danken.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546826_0076

# INHALTSVERZEICHNIS


Seite

A.) THEORETISCHER TEIL

1.) Einleitung und Problemstellung 1
2.) Auswahl einer geeigneten Modellverbindung 3
3.) Aufbau der Modellverbindung 6

I.) Zur Synthese der trans-Doppelbindung 7
II.) Zur Einführung der basischen Funktion 7
III.) Zur Synthese der racemischen Phenyl-äthinylcarbinolbase 9
IV.) Zur Spaltung des Racemates 16
V.) Zur Synthese der cis-Doppelbindung 18

4.) Isomere, Hydro- und Dehydroderivate 21
5.) Reaktionsschema 23
6.) Beweisführung und Ergebnis 25
7.) Ergänzungen 30
8.) Andere Versuche zur Lösung des Problems 32

B.) ZUSAMMENFASSUNG 38

C.) EXPERIMENTELLER TEIL

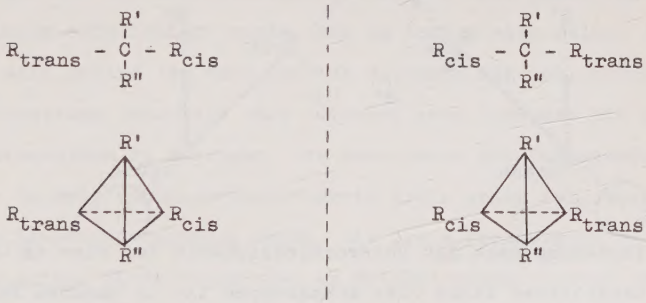
1.) Synthesevorschriften 40
2.) IR-Spektren 74

D.) LITERATURVERZEICHNIS 76

## A) THEORETISCHER TEIL

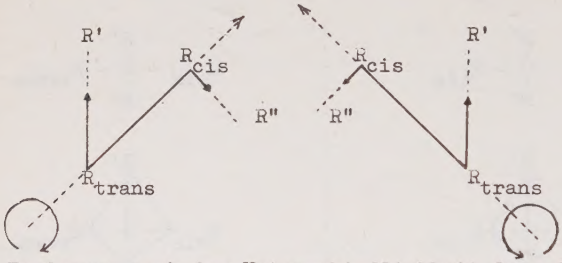
### 1.) Einleitung und Problemstellung

Am Lehrstuhl für Biochemie der Freien Universität Berlin laufen seit geraumer Zeit Arbeiten zum experimentellen Nachweis der optischen Aktivität infolge geometrisch isomerer Substitution eines Kohlenstoffatoms, zum Nachweis der von R. Riemschneider als "cis-trans-Asymmetrie" bezeichneten Erscheinung [1].




Eine Verbindung lässt sich nur dann in optische Antipoden spalten, wenn man zwei Spiegelbilder konstruieren kann, die sich nicht zur Deckung bringen lassen. Für die Möglichkeit solcher Spiegelbilder genügen in den meisten Fällen die Kriterien der Symmetrieebene und des Symmetriezentrums. Andererseits ist nach Staab "die Gegenwart einer Symmetrieebene und eines Symmetriezentrums zwar eine hinreichende, aber nicht unbedingt notwendige Voraussetzung für das Nichtauftreten optischer Aktivität" [2]. In unserem Falle lassen sich jedoch Spiegelbilder konstruieren, die nicht zur Deckung zu bringen sind.

Diese rein empirische Betrachtung deckt sich mit den Ergebnissen der physikalischen Theorie der optischen Aktivität, die für das Auftreten einer Wechselwirkung mit linear polarisiertem Licht ein Schwingungsbild fordert, von dem sich ein Spiegelbild konstruieren lässt [3]. Das gesamte Oscillatorensystem setzt sich aus einzelnen Oscillatoren im Kuhn'schen Sinne zusammen, von denen sich jeder jeweils in den Antipoden wie Bild und Spiegelbild verhält.




Die Forderung nach der Unterschiedlichkeit der vier am Oscillator beteiligten Atome oder Atomgruppen ist in unserem Falle erfüllt, denn: cis-trans-Isomere unterscheiden sich in Anregungsenergie, Übergangswahrscheinlichkeit und u.U. Polarisationsrichtung ihrer Elektronenübergänge [4] (Wirkung als Chromophor) und demzufolge auch in Bezug auf die möglichen Kopplungsschwingungen (Vicinalwirkung).

In parallelen Arbeiten an unserem Institut wurden nun ganz bewusst die verschiedensten Wege zum Nachweis der cis-trans-Asymmetrie eingeschlagen. Die vorliegende Untersuchung befasst sich mit dem Aufbau einer geeigneten Verbindung zum Nachweis der

erwähnten Asymmetrie für Äthylen-Isomere am vierbindigen Kohlenstoffatom.

Die Problemstellung lautete: Synthese eines Methanderivates mit zwei verschiedenen und zwei äthylen-isomeren Liganden, Spaltung und Bestimmung der spezifischen Drehung der Verbindung.

2.) Auswahl einer geeigneten Modellverbindung

Bei der Wahl der Modellverbindung traten zunächst theoretische Erwägungen in den Vordergrund. Die erste Bedingung war die Unantastbarkeit des Asymmetriezentrums, das, wie auch immer das Kohlenstoffatom substituiert wurde, nur im Zentralatom selbst lokalisiert sein sollte. Es wäre nämlich durchaus möglich, durch sterische Hinderung innerhalb oder zwischen zwei Liganden ein neues Asymmetriezentrum zu erzeugen, das dann unter der Voraussetzung, dass die Racemisierungsgeschwindigkeit klein genug ist, selbst optische Aktivität bedingen würde. Die freie Drehbarkeit musste für alle echten Einfachbindungen im Molekül gewährleistet sein. Um einen möglichst hohen Drehungsbetrag zu erhalten, sollte ferner die Verbindung im nahen UV absorbieren (wenn möglich zusätzliche $\pi$-Elektronensysteme besitzen) [5]. Die geometrisch isomeren Liganden sollten, um einen maximalen Unterschied in ihrer Vicinalwirkung zu erzielen, möglichst nahe an das Zentralatom herangebracht werden, desgleichen sollte der wichtigste Chromophor nicht weit vom Asymmetriezentrum entfernt sein (Forderungen des Entfernungssatzes) [6]. Die sterische Stabilität der geometrischen Isomeren sollte möglichst gross sein. Die Verbindung sollte ferner nicht leicht racemisieren, und sie sollte eine Gruppe [7]

enthalten, die die Spaltung über ein diastereomeres Salzpaar ermöglicht. Die experimentelle Durchführbarkeit der Synthese der Modellverbindung sowie ihre Spaltung, oder die ihrer Vorstufen, schränkte die Zahl der Möglichkeiten weiter ein. Nach vergeblichen Versuchen an einer ganzen Reihe von Modellen, die in einem späteren Kapitel dieser Arbeit behandelt werden sollen, wurde im (±) 1-cis,1-trans-Bis-(β-styryl)-3-piperidino-propanol(1) eine allen Ansprüchen gerecht werdende Verbindung gefunden.

Sterische Hinderung, wie sie bei substituierten Styrolderivaten häufig auftritt, ist bei genannter Verbindung unmöglich, und zwar weder innerhalb des Liganden (sowohl in cis- als auch in trans-Stellung) noch zwischen Styrylrest und einem der anderen Liganden. Die Ausschliesslichkeit des Asymmetriezentrums war also gesichert. In der Literatur beschriebene optisch aktive Phenyl- und Vinyl-Carbinole [5] sowie die Regel, dass die Konjugation von Doppelbindungen die Drehung erhöht, z.B. im Falle:

Dicamphandion — Dicamphochinon

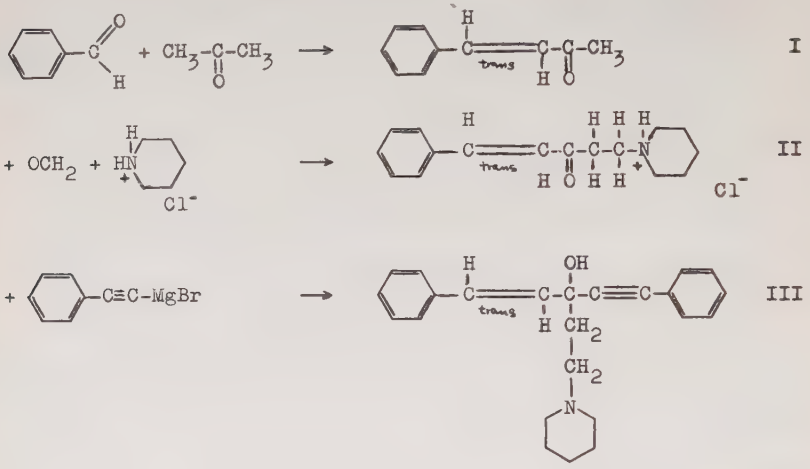
$[\alpha]_D^{20} = -28^\circ \longrightarrow [\alpha]_D^{20} = +380^\circ$

liessen uns unter der Voraussetzung, dass cis- und trans-Liganden sich in ihrer Vicinalwirkung genügend stark unterschieden, einen gut messbaren Drehungsbetrag erwarten. Der Drehungsbeitrag der Piperidinoäthyl-Gruppe war auf Grund der erst im Bereich

von 2200 - 2250 Å erfolgenden Absorption (1-Phenyl-1-cyclohexenyl-3-piperidino-propan [9]) absorbierte nennenswert erst an der Grenze des normalen Messbereiches und verhielt sich damit anders als 1,1-Bis-phenyl-3-piperidino-propanol(1) ),sowie der wahrscheinlich geringen Vicinalwirkung der restlichen Liganden sicherlich zu vernachlässigen. Ähnliches gilt für den Drehungsbeitrag der OH-Gruppe. Die Drehungsbeiträge der beiden geometrisch isomeren Liganden werden wegen der günstigeren Lage ihrer Absorptionen, sowie der in diesem Falle bestimmt grösseren Vicinalwirkung am stärksten an der Gesamtdrehung beteiligt sein. Die Entfernung der Hauptchromophore vom Asymmetriezentrum war so klein wie irgend möglich gewählt worden, wodurch gleichzeitig die geometrisch isomeren Liganden die grösstmöglichste Vicinalwirkung hatten [3,4]. Die äthylen-isomeren Liganden waren aus derjenigen Gruppe von C-C-Doppelbindungsisomeren ausgewählt worden, die auf Grund von Resonanzmöglichkeiten eine besonders hohe Aktivierungsenergie für die Umlagerung cis in trans besitzen.[10] Um einer Racemisierungstendenz, die bei unserer Verbindung als Vinylogem des Benzhydrols wahrscheinlich auftreten würde, entgegenzuwirken, mussten wir alle Reaktionen und Medien, die geeignet sein konnten, die OH-Gruppe zu lockern, vermeiden. Für die Spaltung erwies sich die Piperidino-Gruppe als sehr geeignet. Syntnese und Spaltung konnten nach Überwindung zahlreicher anfänglicher Schwierigkeiten reibungslos durchgeführt werden.

3.) Aufbau der Modellverbindung

Schema der durchgeführten Synthese:




Benzaldehyd wurde also zunächst mit Aceton zum trans-Benzalaceton kondensiert (I). Der nächste Reaktionsschritt bezweckte die Einführung einer basischen Funktion in das Molekül, um die spätere Spaltung zu ermöglichen: trans-Benzalaceton wurde in einer Mannich-Reaktion mit Formaldehyd und Piperidin-HCl zum 1-Phenyl-5-piperidino-penten(1)-on(3)-hydrochlorid umgesetzt (II). In

den folgenden Umsetzungen wird die cis-Doppelbindung synthetisiert: Phenyläthinylmagnesiumbromid reagiert mit dem nach II dargestellten Keton zu 1-Phenyläthinyl-1-trans-ß-styryl-3-piperidino-propanol(1) (III). Dieser Körper wird mit d-Dibenzoylweinsäure durch fraktionierte Kristallisation des Salzes in die optischen Antipoden zerlegt (IV). Die Spaltung erfolgte also vor dem letzten Reaktionsschritt. Anschliessend wurde die Dreifachbindung beider Antipoden partiell an einem Lindlar-Katalysator zur cis-Doppelbindung hydriert (V). Im folgenden werden nun die einzelnen Schritte näher erläutert.

I.) Zur Synthese der trans-Doppelbindung

Bei der Kondensation von Benzaldehyd mit Ketonen entstehen zwar meistens trans-Doppelbindungen [11], jedoch ist die Bildung von cis-Verbindungen durchaus möglich [12]. Beim Benzalaceton konnte man nun in neuerer Zeit einen indirekten Beweis führen, dass seine Doppelbindung trans——ständig ist. Es gelang Benzalaceton in Lösung im Sonnenlicht reversibel zu isomerisieren, das erhaltene Isomere zeigte alle Eigenschaften eines cis-Benzalacetons[13].

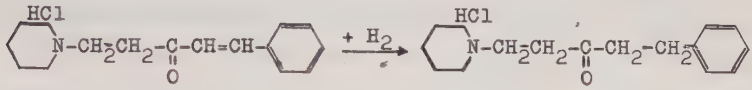
Das von uns bei der Kondensation in guter Ausbeute erhaltene Benzalaceton wurde durch sorgfältige Fraktionierung im Vakuum von anderen Stoffen (hauptsächlich Dibenzalaceton) getrennt und in einer dunklen Flasche aufbewahrt (Exp. Teil, Vers. 1).

II.) Zur Einführung der basischen Funktion

Die Ausbeuten sind bei der Mannich-Reaktion (II) sehr wechselnd, besonders wenn man sich streng an die Originalvorschrift halt[14].

Der pH-Wert des verwendeten Piperidinhydrochlorides (Exp. Teil, Vers. 2) scheint eine grosse Rolle zu spielen. Wir stellten fest, dass die Ausbeuten immer dann gut waren, wenn das Hydrochlorid einen geringen Überschuss Salzsäure enthielt und umgekehrt dann am schlechtesten, wenn es einen Überschuss an Piperidin enthielt. Um unabhängig von der Qualität des Piperidinhydrochlorides zu sein, setzten wir dem Reaktionsmedium einige Tropfen konzentrierte Salzsäure hinzu [15]. Die Ausbeuten liessen sich weiterhin steigern, wenn man die Zugabe des Paraformaldehydes (doppelter Überschuss) in einzelnen Portionen während der Reaktion vornahm (Exp. Teil, Vers. 3). Der grosse Überschuss von Paraformaldehyd, den wir anwandten, erklärt sich aus der beschleunigten Depolymerisation in Gegenwart von HCl, wodurch ein Teil des Formaldehyds der Reaktion entzogen wird, sowie durch geringfügig auftretende Acetalisierung des Alkohols. Zu langes Kochen ist zu vermeiden, da die Ausbeuten dann sinken (Mutterlauge ist stark gelb gefärbt, evtl. durch Entstehung des durchkonjugierten 1-Phenyl-pentadien (1,4)-on(3) bei Abspaltung von Piperidinhydrochlorid aus 1-Phenyl-5-piperidino-penten (1)-on-(3)-hydrochlorid) [16]. Aber auch das isolierte und umkristallisierte Hydrochlorid der Mannich-Base scheint im Laufe der Zeit hydrolytisch gespalten zu werden [17] (Geruch nach Formaldehyd) und muss daher jeweils frisch hergestellt oder vor Gebrauch umkristallisiert werden. Das freie ungesättigte Aminoketon ist im höchsten Masse unbeständig [14]. Es lässt sich mit Ammoniak aus der wässrigen Lösung des Hydrochlorides freisetzen und als Öl in Petroläther ziehen, aus dem es dann auskristallisiert.

Die Kristalle verwandeln sich jedoch bald in eine schmierige Masse. Zur Analyse und eindeutigen Festlegung der Konstitution der Mannich-Base wurde ihr Hydrochlorid katalytisch hydriert zum gleichfalls bekannten Pentanderivat (Exp. Teil, Vers. 4):

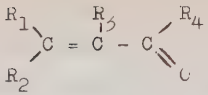


Es wurde deshalb im folgenden stets das Hydrochlorid verwandt, die freie Base entstand erst im Reaktionsmedium. Bei diesem Verfahren musste Grignard-Verbindung im Überschuss zugegeben werden.

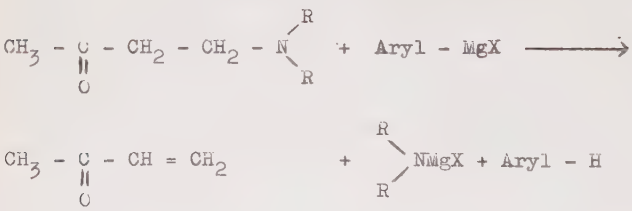
III.) Zur Synthese der racemischen Phenyläthinylcarbinolbase

Die Darstellung des verwendeten Phenylacetylenmagnesiumbromides erfolgte in üblicher Weise aus Äthylbromid und Magnesium in absolutem Äther und Zusatz von Phenylacetylen nach Auflösung des Magnesiums [18] (Exp. Teil, Vers. 5). Um die Löslichkeit des Phenylacetylen-Magnesiumbromid-Äther-Adduktes zu erhöhen, wurde absolutes Xylol bis zur klaren Lösung hinzugesetzt.

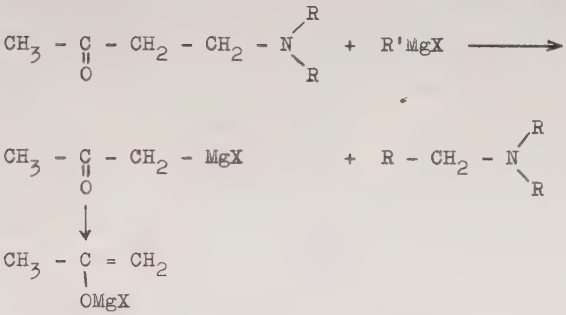
Grignard-Verbindungen reagieren mit ungesättigten Ketonen nicht immer "normal", d.h. an der Keto-Gruppe. So setzt sich z.B. das Benzalaceton mit Grignard-Verbindungen nach Kohler sehr oft in normaler Weise an der Ketogruppe um, manchmal jedoch auch nach Art einer 1,4-Addition. Im Gegensatz dazu reagiert das Benzalacetophenon meist nach Art einer 1,4-Addition. Die unterschiedliche Reaktionsweise hängt also von der Art der an das System



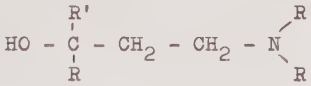
gebundenen Substituenten $R_{1-4}$ ab, anderèrseits jedoch auch sehr entscheidend von der Art der Grignard-Verbindung, sowie von weiteren Faktoren, wie Konzentration und Reaktionsgeschwindigkeit [19]. Vom Benzalaceton ist eine Reaktion mit Äthoxyacetylenmagnesiumbromid beschrieben, die in hervorragender Ausbeute zum entsprechenden tertiären Carbinol führt [20]. Diese Tatsache liess hoffen, auch in unserem Falle eine Reaktion an der Ketogruppe zu erhalten. Setzt man Mannich-Basen mit Grignard-Verbindungen um, so sind die Verhältnisse ebenfalls recht kompliziert. Die Ausbeuten an erwartetem Produkt (tertiärem Carbinol) sind meist sehr niedrig (5-30%) [21]. Man schreibt dem Grignard-Reagenz eine enolisierende Wirkung auf die Mannich'schen Aminoketone zu [22]. So ist es zu erklären, dass 1-Dialkylamino-butanon(3) in der Grignard-Maschine [23] 0,9 Mol Methan und einen weiteren Verbrauch von 0,3 Mol Methylmagnesiumjodid ergeben. Von Späth wird noch eine andere Nebenreaktion, die zu ungesättigten Ketonen führt, beschrieben [24].



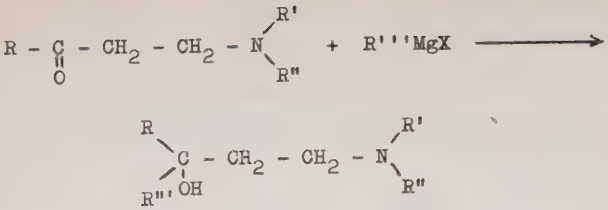
Das ungesättigte Keton soll dabei seinerseits mit Grignard-Verbindungen reagieren oder aber polymerisieren. Nach Hellmann könnte man an eine trans-Amino-Methylierung denken [25].

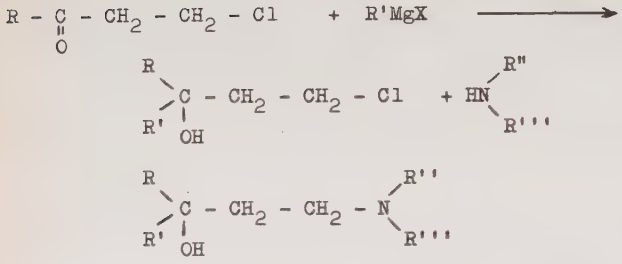


Offenbar hängt die Ausbeute an tertiärem Carbinol auch hier von der Art der Grignard-Verbindung ab. Erfreulicherweise sind es die Acetylen-Grignard-Verbindungen, die gute Ergebnisse zeigen [26]. Tertiäre Carbinole des nebenstehenden Typs



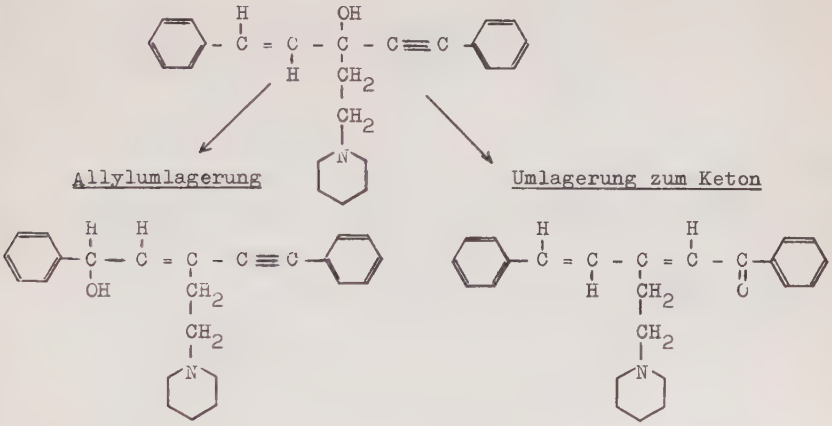
sind in der Medizin vielfach verwendete Heilmittel und demzufolge ausführlich bearbeitet worden. Zu ihrer Syntnese wurde einmal der Weg über Mannich-Ketone und Grignard-Verbindungen eingeschlagen, oder aber ß-Chloräthylketone zunächst mit Grignard-Verbindungen und später mit Amin umgesetzt.





Im Falle symmetrischer Carbinolbasen $HO - \overset{R}{\underset{R}{C}} - CH_2CH_2NR_2$ geht man von ß-Dialkylamino-propionsäureester bzw. ß-Chlor-propionsäureester aus und setzt sie mit der doppelten Menge Grignard-Verbindung um [26]. In unserem Fall führte nun die Umsetzung von Phenylacetylenmagnesiumbromid mit 1-Phenyl-5-piperidino-penten (1)-on (3)-hydrochlorid in wechselnder Ausbeute (20-45%) zu dem von uns erwarteten 1-trans-ß-Styryl-1-phenyläthinyl-3-piperidino-propanol(1), wenn bei der Synthese und der Aufarbeitung geeignete Vorsichtsmassnahmen getroffen werden, die die im folgenden beschriebenen Umlagerungen verhüten (Exp. Teil, Vers. 6a).

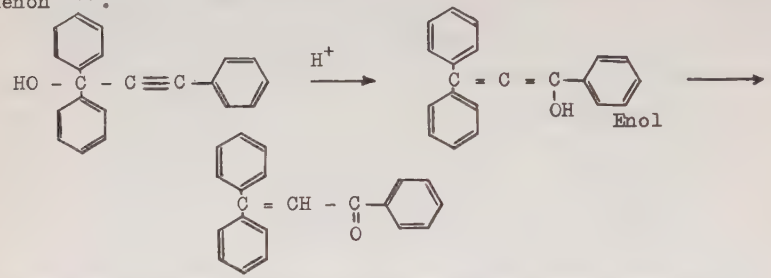
An dem genannten Carbinol können im wesentlichen zwei Umlagerungen auftreten, für die in der Literatur zahlreiche analoge Beispiele zu finden sind. Da ist auf der einen Seite eine Allylumlagerung, die jedoch aus Gründen der geringeren $\pi$-Elektronen-Wechselwirkung sehr viel weniger wahrscheinlich ist, als die auf der anderen Seite mögliche Umlagerung eines Äthinylcarbinols in ein ungesättigtes Keton.



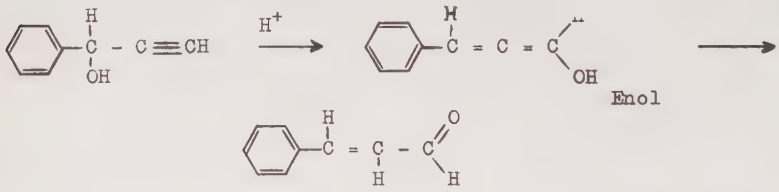

Für die erste Reaktionsweise sei als Beispiel die von Jones beschriebene Umlagerung des Hexen(2)in(5)ol(4) in das Hexen(3)in(5)ol(2) angeführt [27].

Diesem Beispiel schliesst sich die Vielzahl der säurekatalysierten Allylalkohol-Umlagerungen an [28]. Charakteristische Beispiele für die zweite Umwandlung sind: die Umlagerung des 1,1,3-Triphe-

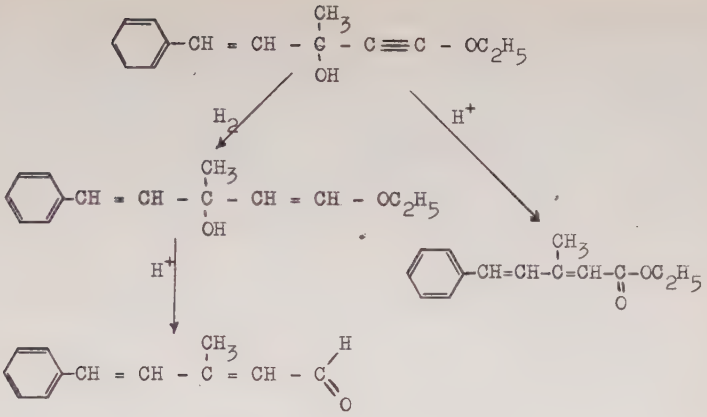
nyl-propin(2)ol(1), das mit wässriger, alkoholischer oder ätherischer Salzsäure oder Schwefelsäure oder auch in Gegenwart von Säurechloriden und -anhydriden übergeht in (Phenylbenzal)-acetophenon [29].




Die Umlagerung läuft über ein Enol mit kumulierten Doppelbindungen. Auch die saure Isomerisierung des Phenyl-äthinyl-carbinols zum Zimtaldehyd [30] gehört hier her:




Ein Beispiel, das unseren Verhältnissen am ehesten gerecht wird, und gleichzeitig die Vermutung einer Umlagerung in Richtung der maximalen Konjugation bestätigt, ist die von Shchukina [31] beschriebene saure Isomerisierung des 1-Phenyl-3-methyl-5-äthoxypenten(1)in(4)ol(3) in den 1-Phenyl-3-methyl-butadien(1,3) carbonsäure(4)ester.

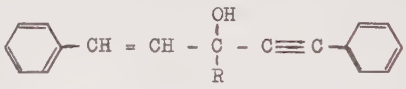


Nach partieller Hydrierung der C-C-Dreifachbindung zur C-C-Doppelbindung tritt die Isomerisierung ebenfalls wieder in Richtung der maximalen $\pi$-Elektronen-Wechselwirkung ein. Auch geht aus Arbeiten von Burton und Ingold hervor, dass die Konjugation einer Doppelbindung zum Phenylkern bei Allylumlagerungen meist erhalten bleibt [32].

Wegen der oben angegebenen Umlagerungsmöglichkeiten mussten wir also alle Versuche, die OH-Gruppe unseres Carbinols zu acylieren, aufgeben. Die Isolierung des Carbinols über das Hydrochlorid oder Hydrosulfat war ebenso ohne Umlagerung nicht möglich. Zersetzen wir das Phenylacetylenmagnesiumbromid-Addukt des Piperidinoäthyl-styrylketons mit einer ammoniakalischen Ammonchloridlösung und extrahierten die Base mit schwachen organischen Säuren, so erhielten wir recht gute Ausbeuten an 1-trans-ß-Styryl-1-phenyläthinyl-3-piperidino-propanol(1).

IV.) Zur Spaltung des Racemates

Die Spaltung unserer Base in optische Antipoden gelang erst nach zahlreichen erfolglosen Versuchen, die hauptsächlich auf beschriebenen Spaltungen ähnlicher Körper basierten [33]. Die bei der Spaltung tertiärer Carbinole angewandte Phthalat-Brucin-Methode [60] konnten wir wegen der beschriebenen Umlagerungen unserer Körper nicht übernehmen. So erschien uns zunächst eine in der Literatur beschriebene chromatographische Methode [61] zur Spaltung eines Racemates in optische Antipoden für unsere empfindlichen Körper als besonders geeignet. Für diese Methode ist die Anwesenheit einer basischen Funktion im Molekül nicht unbedingt notwendig, obwohl andererseits polare Gruppen auch hier erwünscht sind. Wir prüften daher die Möglichkeit einer Spaltung an Cellulose, Carboxylcellulose, Milchzucker und Stärke, sowohl Piperidino-äthyl-, Morpholino-äthyl- und Dimethylaminoäthyl-carbinole, als auch des analogen Methylcarbinols.



R = $-CH_2-CH_2-N$ (Piperidin) (Exp. Teil Vers. 6a )

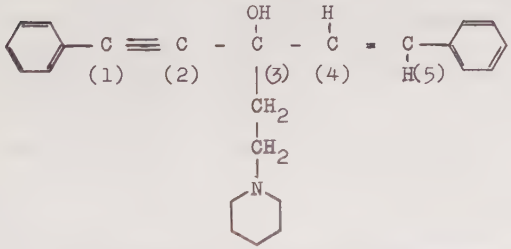
R = $-CH_2-CH_2-N(CH_3)_2$ (Exp. Teil Vers. 6b )

R = $-CH_2-CH_2-N$ (Morpholin, $CH_3$) (Exp. Teil Vers. 6c )

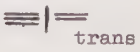
R = $-CH_3$ (Exp. Teil Vers. 6d )

Alle diese Versuche waren negativ. Die Synthese-Vorschriften dieser noch nicht beschriebenen Körper werden im experimentellen Teil wiedergegeben. Die klassiche Spaltung über diastereomere Salzpaare wurde mit den oben angegebenen drei Aminocarbinolen einerseits und optisch aktiver Weinsäure, Dibenzoylweinsäure, Campher-ß-sulfonsäure, Bromcampher-ß-sulfonsäure und α-Brom-campher-$\pi$-sulfonsäure andererseits versucht. Es gelang schliesslich die Spaltung der Vorstufe unserer Modellsubstanz (R = - $CH_2$ - $CH_2$ - N⟨⟩ ) mit d-Dibenzoylweinsäure.(Exp. Teil, Vers. 7). Die Spaltung war jedoch nur partiell und führte nicht zu den reinen, optischen Antipoden, was für unsere Versuche jedoch belanglos war.

An dieser Stelle sollen zur besseren Orientierung Symbole eingeführt werden. Sie beziehen sich auf tertiäre Piperidinoalkylcarbinole,und zwar ausschliesslich auf Veränderungen an den C-C-Bindungen 1-2 und 4-5:



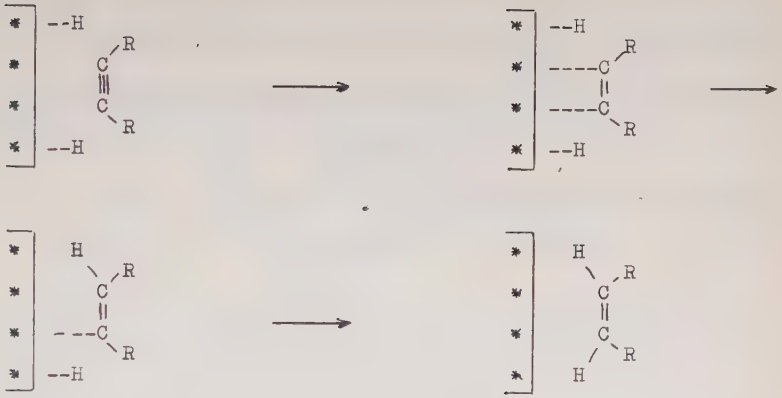

Symbol:




Dieses Verfahren ist insofern zweckmässig, weil im folgenden unsere Modellsubstanz nur noch an diesen C-C-Bindungen abgewandelt wird.

V.) Zur Synthese der cis-Doppelbindung

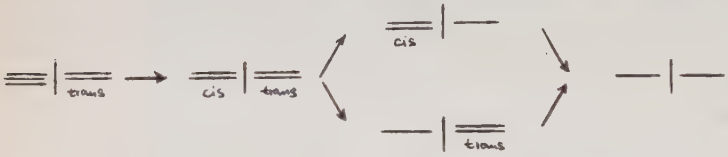
Die katalytische Hydrierung von C-C-Dreifachbindungen zu den gesättigten Verbindungen läuft in zwei Stufen mit meist sehr unterschiedlicher Hydriergeschwindigkeit [34]. Es ist in den meisten Fällen möglich, die Hydrierung auf der Stufe der C-C-Doppelbindung anzuhalten. Man stellt nun fest, dass hier fast ausschliesslich cis-Doppelbindungen entstehen [35] ähnlich wie bei der elektrolytischen Reduktion von Alkinen. Diese Tatsache ist auf die verschiedenste Weise interpretiert worden. Die beiden wesentlichen Ansätze sind einmal energetischer und zum anderen stereochemischer Art. Die erste Betrachtungsweise wendet die Ostwald'sche Stufenregel an, und sagt mit ihr aus, dass bei rascher Hydrierung die meist labileren cis-Formen, bei träger Hydrierung die stabilen trans-Formen entstehen. Die Frage, ob Unterschiede in den Verweilzeiten [36] oder aber Unterschiede in Bezug auf die Aktivierungsenergie und Konzentration [37] an der Oberfläche zweier Katalysatoren massgebend für das Verhältnis der Isomeren ist, konnte bisher nicht endgültig geklärt werden, zumal die Reaktionsordnung nicht einheitlich ist. Bei der stereochemischen Anschauung wird ein die cis-Form aufprägender Einfluss des Katalysators auf die an ihm in bestimmter Weise gebundene dreifach-ungesättigte Substanz etwa nach folgendem Schema angenommen [38]:



Klages schlägt hierfür einen ionischen Mechanismus vor [39]. Die Tatsache der Bildung von trans-Isomeren bei langsamer Hydrierung am trägen Katalysator wird von den Anhängern dieser Theorie auf ungeklärte sekundäre Reaktionen zurückgeführt.

Von Lindlar wurde nun ein Palladium-Blei-Aktivkohle-Katalysator entwickelt [40], bei dem in vielen Fällen die Hydrierung nach Erreichen der Doppelbindungsstufe stehen bleibt. Wo dies nicht der Fall ist, wie in unserem Beispiel, reichen jedoch die Unterschiede in den Hydriergeschwindigkeiten aus, um beim Abbruch der Hydrierung die Gewissheit zu haben, dass die dreifach-ungesättigte Verbindung verbraucht ist, ohne dass gleichzeitig über die Doppelbindungsstufe hinaus hydriert wurde. Die vollständige Hydrierung von inaktivem $\underset{\text{trans}}{=|\equiv}$ 1-trans-ß-Styryl-1-phenyläthinyl-3-piperidino-propanol(1) führt über 1-cis, 1 - trans-Bis-(ß-styryl)-3-piperidino-propanol(1) $\underset{\text{trans}}{=|=}$ $\underset{\text{cis}}{}$ und 1-trans-ß-Styryl-1-ß-phenyläthyl-3-piperidino-propanol(1)

$\overset{\text{trans}}{=\!|\!-}$ neben 1-cis-ß-Styryl-1-ß-phenyläthyl-3-piperidino-propanol(1) $-\!|\overset{\text{cis}}{=}$ zum 1,1-Bis-(ß-phenyläthyl)-3-piperidino-propanol(1) $-\!|\!-$ entsprechend nachstehendem Schema




Die Hydrierung wurde in methanolischer Lösung vorgenommen, zahlreiche andere Lösungsmittel, z.B. Eisessig, Benzol oder Petroläther, eigneten sich nicht. Normalerweise wurde die Hydrierung auf der Stufe unserer Modellsubstanz $\overset{\text{trans}}{=\!|\!=}\overset{\text{cis}}{}$ abgebrochen und nach Abtrennung des Katalysators und des Lösungsmittels das Produkt mit Hilfe einer Aluminiumoxyd-Säule gereinigt. Die farblosen Petroläther-Eluate hinterliessen nach dem Eindampfen ein farbloses Öl, das nach einiger Zeit erstarrte (Exp. Teil, Vers. 8a). Wurde bei der Hydrierung aktives Carbinol $\overset{\text{trans}}{=\!|\!\equiv}$ eingesetzt, so erstarrte das Öl jedoch nur teilweise. Der feste Anteil war mit dem schon oben erhaltenen identisch und inaktiv. Die ölige Fraktion drehte stärker als das Ausgangsprodukt (Exp. Teil, Vers. 8b). Da der eingesetzte Antipode $\overset{\text{trans}}{=\!|\!\equiv}$ anscheinend nur partiell gespalten war, vermuteten wir das Vorliegen von festem Racemat $\overset{\text{trans}}{=\!|\!=}\overset{\text{cis}}{}$ neben dem öligen Antipoden $\overset{\text{trans}}{=\!|\!=}\overset{\text{cis}}{}$ unserer Modellsubstanz.

Diese Vermutung liess sich durch mehrere Versuche bestätigen:

Hydriert man beide aus der Spaltung der Carbinolbase ═|≡ (trans) hervorgehenden Antipoden partiell zu den entsprechenden öligen Antipoden der Modellsubstanz ═|═ (trans cis) (Exp. Teil, Vers. 8b) und vereinigt diese, so kommt man zum gleichen Produkt, das auch bei der partiellen Hydrierung der ungespaltenen Carbinolbase ═|≡ (trans) entsteht (Exp. Teil, Vers. 8c).

Das bestätigt die Annahme, dass es sich bei dem festen Anteil, der bei unseren partiellen Hydrierungen immer nebenher entsteht, um das Racemat ═|═ (trans cis) handelt und erhärtet unsere Vermutung, dass die Spaltung nicht quantitativ war.

Die vollständige Hydrierung von öligem und festem Anteil führte unter der berechneten $H_2$-Aufnahme zum gleichen Produkt —|— (Exp. Teil, Vers. 9), das auch durch direkte Synthese erhalten wurde (Exp. Teil, Vers. 10).

Als Zwischenprodukt wurde dabei das einfach ungesättigte Carbinol ═|— (trans) gefasst (Exp. Teil, Vers. 9) dessen Konstitution durch Synthese bewiesen werden konnte (Exp. Teil, Vers. 11).

4.) Isomere, Hydro- und Dehydroderivate

Der Vollständigkeit halber wurde auch das andere einfach ungesättigte Carbinol —|═ (cis) dargestellt (Exp. Teil, Vers. 12), das sich als farbloses Öl erwies und nicht weiter charakterisiert wurde.

Zum weiteren Beweis wurden auch die Stereoisomeren $\overset{cis}{=}|\overset{cis}{=}$ und $\overset{trans}{=}|\overset{trans}{=}$ unserer Modellverbindung (Exp.Teil,Vers.13,14), sowie die Verbindungen mit zwei C-C-Dreifachbindungen $\equiv|\equiv$ und einer C-C-Dreifachbindung $\equiv|-$ synthetisiert (Exp.Teil, Vers. 6f, 6g).

Die symmetrischen Verbindungen 1,1-Bis-(phenyläthinyl)-3-piperidino-propanol(1) $\equiv|\equiv$ und 1-trans,1-trans-Bis-(ß-styryl)-3-piperidino-propanol(1) $\overset{trans}{=}|\overset{trans}{=}$ sowie 1,1-Bis-(ß-phenyläthyl)-3-piperidino-propanol(1) $-|-$ konnten aus ß-Piperidino-propionsäureester [41] mit Phenyläthinyl-, ß-Styryl- bzw. ß-Phenyläthylmagnesiumbromid synthetisiert werden. 1-trans, 1-trans-Bis-(ß-styryl-3-piperidino-propanol(1) $\overset{trans}{=}|\overset{trans}{=}$ erhielten wir ausserdem aus 1-Phenyl-5-piperidino-penten(1)on(3) und ß-Styryl-magnesiumbromid. Desgleichen ist 1,1-Bis-(ß-phenyläthyl)-3-piperidino-propanol(1) $-|-$ aus 1-Phenyl-5-piperidino-pentanon(3), das aus 1-Phenyl-5-piperidino-penten(1)on(3) durch Hydrierung an Palladium auf Bariumsulfat [42] zugänglich ist [14], mit ß-Phenyläthylmagnesiumbromid, sowie durch Totalhydrierung aller Verbindungen unseres Systems erhältlich.

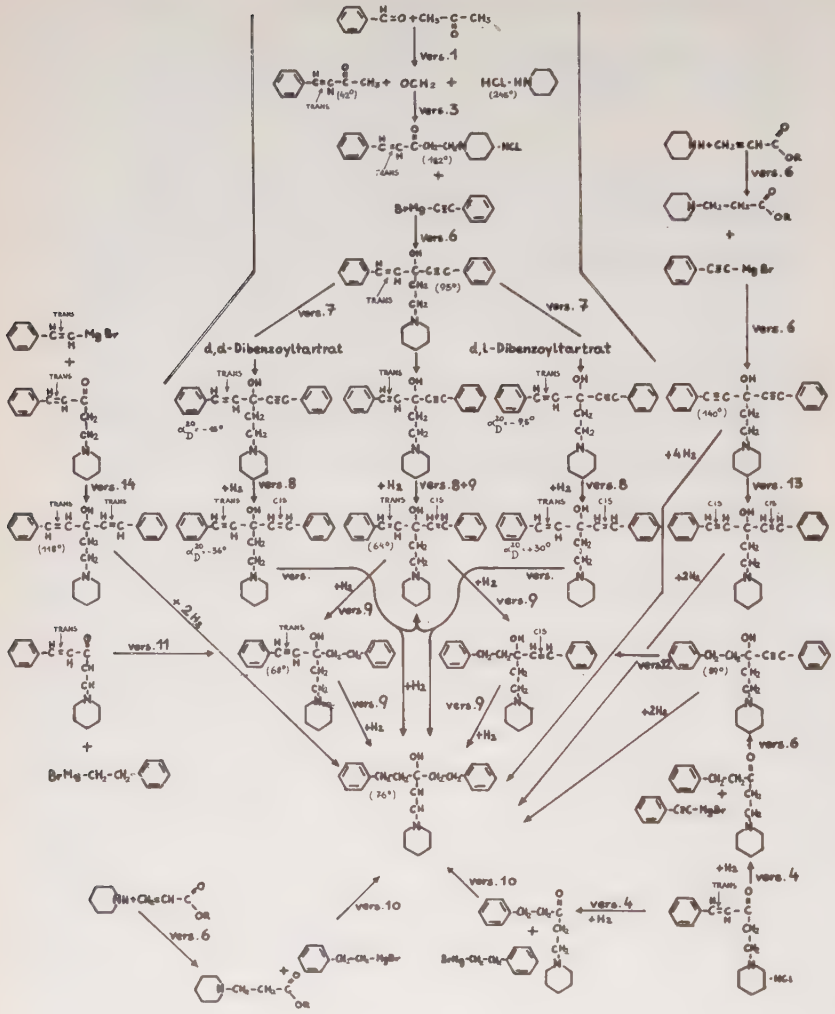
Ausgehend vom 1,1-Bis-(phenyläthinyl)-3-piperidino-propanol(1) $\equiv|\equiv$ kamen wir durch partielle Hydrierung an Lindlar's Katalysator zum 1-cis,1-cis-Bis-(ß-styryl)-3-piperidino-propanol(1) $\overset{cis}{=}|\overset{cis}{=}$. Die unsymmetrischen Verbindungen 1-trans-ß-Styryl-1-ß-phenyl-äthyl-3-piperidino-propanol(1) $\overset{trans}{=}|-$ und 1-Phenyläthinyl-1-ß-phenyläthyl-3-piperidino-propanol(1) $\equiv|-$ wurden aus 1-Phenyl-

5-piperidino-penten(1)on(3) mit ß-Phenyläthylmagnesiumbromid bzw. aus 1-Phenyl-5-piperidino-pentanon(3) mit Phenyläthinylmagnesiumbromid dargestellt. Das 1-cis-ß-Styryl-1-ß-phenyläthyl-3-piperidino-propanol(1) —|═ (cis) konnte durch Hydrierung von 1-Phenyläthinyl-1-ß-phenyläthyl-3-piperidino-propanol(1) ≡|— am Lindlar-Katalysator erhalten werden. Wir führten alle hier genannten Carbinole durch quantitative Hydrierung auf den gesättigten Grundkörper, das 1,1-Bis-(ß-phenyläthyl)-3-piperidino-propanol(1) —|— zurück (Exp. Teil, Vers. 6a,6f,6g,9,13,14).

5.) Reaktionsschema

Die Anzahl der synthetisierten Stoffe macht an dieser Stelle eine tabellarische Zusammenfassung notwendig.

# REAKTIONSSCHEMA



6.) Beweisführung und Ergebnis

Die Möglichkeit der unter 3,III erwähnten Umlagerungen, sowie eine evtl. mögliche Dehydratation unter Ausbildung eines konjugierten Systems machten es notwendig, zunächst die Stellung der OH-Gruppe festzulegen. Wir fanden eine Bestätigung unserer postulierten Formel durch Totalhydrierung des 1-trans-ß-Styryl-1-phenyläthinyl-3-piperidino-propanol(1) $\overset{\text{trans}}{=\!=\!|\equiv}$, die zu dem auf drei anderen Wegen synthetisierbaren 1,1-Bis-(ß-phenyläthyl)-3-piperidino-propanol(1) ——|—— führt. Der letztgenannte Stoff kann die oben behandelten Umlagerungen natürlich nicht eingehen, so dass die Stellung der OH-Gruppe bei ihm gesichert ist. Dehydratation tritt nur unter Bedingungen auf, die in der Synthese nicht erreicht werden, ausserdem spricht für das Vorhandensein einer OH-Gruppe die Analyse, das IR-Spektrum und Halochromie-Erscheinungen an den ungesättigten Verbindungen. Die Möglichkeit einer Ätherbildung aus zwei Molekülen 1-trans-ß-Styryl-1-phenyl-äthinyl-3-piperidino-propanol(1) $\overset{\text{trans}}{=\!=\!|\equiv}$ oder aus genanntem Carbinol und beim Umkristallisieren verwandten Alkohol konnte auf Grund folgender Beobachtungen ausgeschlossen werden. Während der Synthese kommt die Substanz nicht mit Alkohol in Berührung, kann also höchstens der Selbstverätherung unterliegen. Das Fehlen einer charakteristischen Ätherbande im IR-Spektrum beweist, dass das Carbinol als solches vorliegt. Löst man die Substanz in Alkohol und lässt mit einem Tropfen Schwefelsäure einige Tage stehen, so verändert sie sich im Sinne der oben angeführten Umlagerung. Irgendwelche Anhaltspunkte dafür, dass sich ein Äther

gebildet haben könnte, fanden wir nicht. Auch hier dürfte die Halochromie eindeutig für das Vorliegen einer freien OH-Gruppe sprechen. Im IR-Spektrum fanden sich weiterhin keine CO-Banden, die für die Umlagerung des Äthinylcarbinols in ein ungesättigtes Keton sprechen würden. Absorptionen des bei einer Allylumlagerung auftretenden Chromophors (1-Phenyl-buten(3)in(1)) waren im UV-Spektrum nicht zu beobachten, sondern im Gegenteil eine Absorption, die der des von Bohlmann beschriebenen Bis-styrylcarbinols[43] sehr ähnlich war.

Tabelle

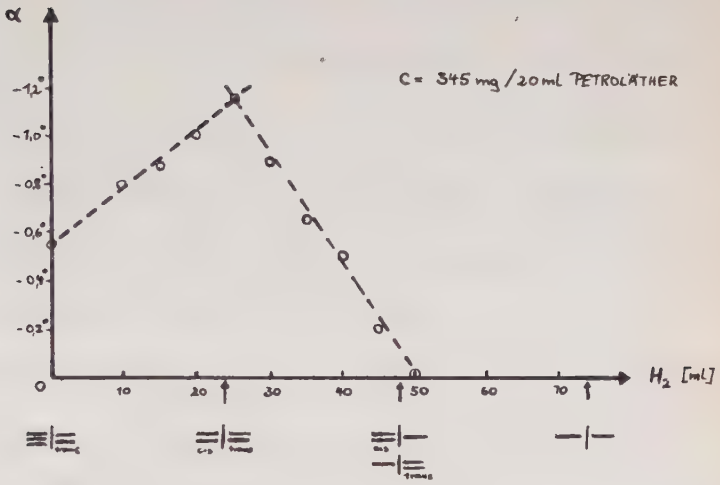
| Substanz: | | $\lambda_{max}$ [mμ] | E |
|---|---|---|---|
| Styryl-dimethyl-carbinol | | 251 | 17500 |
| Styryl-phenyläthyl-base | ( ═══\|\|\|

die berechnete Menge Wasserstoff auf und führten zu der gleichen Substanz 1,1-Bis-(ß-phenyläthyl)-3-piperidino-propanol(1) —|—. Hydriert man gespaltenes Carbinol und trägt die spezifische Drehung über dem Wasserstoffverbrauch auf, so erhält man eine Kurve, die von einer Anfangsdrehung (der des 1-trans-ß-Styryl-1-phenyläthinyl-3-piperidino-propanol(1) ansteigt, bei Erreichen eines Wasserstoffverbrauchs, der dem cis-trans-Carbinol entspricht, maximale Werte erreicht, um dann auf Null abzufallen. Der Abfall kann so erklärt werden, dass die beiden entstehenden Substanzen (1-cis-ß-Styryl-1-ß-phenyläthyl-3-piperidino-propanol(1) —|$\overset{\text{cis}}{=\!=}$ und 1-trans-ß-Styryl-1-ß-phenyläthyl-3-piperidino-propanol(1) $\overset{\text{trans}}{=\!=}$|—) wahrscheinlich sehr ähnliche aber entgegengesetzte Drehungen haben, die sich gerade kompensieren. Das Ansteigen der absoluten und der spezifischen Drehung auf einen maximalen Wert und sein anschliessendes Absinken lässt sich nicht anders erklären, als unter Annahme der Entstehung des 1-cis,1-trans-Bis-(ß-styryl)-3-piperidino-propanol(1). Hält man die Hydrierung der aktiven Base auf der Stufe der cis-trans-Verbindung an, so erhält man neben dem bereits aus der Hydrierung des inaktiven Körpers bekannten Festkörper ein Öl. Unsere Vermutung, dass die beiden letztgenannten Substanzen sich wie Racemat und Antipode verhalten, fanden wir bestätigt durch den bereits beschriebenen Mischungsversuch (Exp. Teil, Vers. 8c). Ein Gemisch der beiden rechts- und linksdrehenden Ölfraktionen erstarrte unter Bildung des inaktiven Festkörpers. Ein Vergleich der UV-Spektren der drei Isomeren soll unseren Beweis abschliessen:

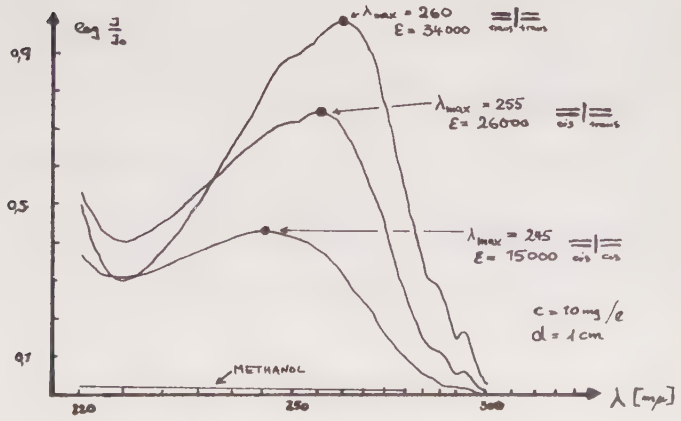
Die Absorptionskurve der cis-trans-Verbindung stimmt nahezu mit der aus den Absorptionen der trans-trans- und cis-cis-Verbindungen für sie theoretisch berechneten Absorptionskurve überein. Nach allem bisher Gesagtem erscheint es uns als eindeutig erwiesen, dass die von uns synthetisierte Substanz die gesuchte cis-trans-asymmetrische Verbindung ist. Die Frage nach der Messbarkeit der optischen Aktivität einer solchen Verbindung wird mit "ja" beantwortet. Die höchste von uns gemessene Drehung der optisch nicht ganz reinen Substanz beträgt:

$[\alpha]_D^{20} = -36^\circ$ $\quad [M]_D^{20} = -125^\circ$ $\quad$ ( C = 5 Petroläther)

Drehungswinkel über der $H_2$ - Aufnahme (Exp.Teil Vers.15)




UV - Absorbtionsspektren der geometrischen Isomeren



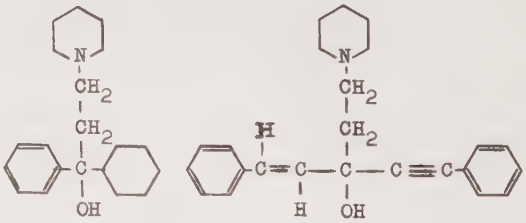
7.) Ergänzungen

Wir versuchten nach einer von Curry und Powell ausgearbeiteten Methode [44], sowie analog zu Jatzkewitz und Widic [45] unsere Basen chromatographisch zu unterscheiden, wegen der offenbar nur sehr geringen Basizitätsunterschiede gelang eine solche Klassifizierung jedoch nicht. Die $R_f$-Werte liegen wie beim 1-Phenyl-1-cyclohexyl-3-piperidino-propanol(1) (Artane) bei 0,85. Entwickeln liessen sich die Basen auf dem Chromatogramm mit Dragendorffs Reagenz [46]. Durch die grosse Ähnlichkeit des erwähnten Artane mit unseren Stoffen, wurden wir auf diese Gruppe von Arzneimitteln aufmerksam. Eine grosse Zahl von Stoffen innerhalb dieser Reihe von Aminoalkoholen zeigen ausgeprägte pharmakologische Wirksamkeiten, so z.B. allgemein spasmolytische oder spezieller anticholinergische Wirksamkeit [47]. Sie wurden unter anderem eingesetzt in der Therapie der Parkinson'schen Krankheit. Die Bedingungen, die an die antichlinergische Wirksamkeit geknüpft sind, sind sehr weit gefasst ungefähr folgende:

a) Ein kationischer Kopfteil"

b) eine Gruppe, die H-Brücken bilden kann;

c) in der Nähe von b) große cyclische Substituenten



Diese Bedingungen werden also von allen unseren Substanzen erfüllt. Bei einer von ihnen, dem 1-trans-ß-Styryl-1-phenyl-äthinyl-3-piperidino-propanol(1), tritt ausserdem noch die in einigen synthetischen Sedativa und Hypnotica auftretende Äthinylcarbinol-Funktion hinzu [48].

Eine andere interessante Eigenschaft derjenigen unserer Stoffe, die zwei Mehrfachbindungen haben, ist die Befähigung zur Halochromie. Die Eigenschaft nach Ionisation der COH-Bindung und Ausbildung eines Carbonium-Ions zunächst getrennte $\pi$-Elektronensysteme zur Konjugation zu bringen, ist für zahlreiche Phenyl-, Styryl- und Phenyläthinyl-Gruppen enthaltene tertiäre Carbinole nachgewiesen worden [49]. Die Lichtabsorption wird durch die Ausbildung eines mesomeren Kations stark bathochrom verschoben. Beim Lösen solcher Stoffe in konzentrierter Schwefelsäure, so auch der unseren, tritt rote bis violette Färbung auf, die jedoch wegen der Unbeständigkeit der Substanzen bald in gelb bis braun umschlägt. (Exp. Teil, Vers. 16).

Von einer Auswahl der Carbinolbasen wurden IR-Spektren angefertigt. Sie zeigten alle einen sehr ähnlichen Kurvenverlauf. Die Lage der in allen Fällen auftretenden OH-Bande bei ca. 3400 K lässt darauf schliessen, dass die OH-Gruppen durch intermolekulare H-Brücken beansprucht werden. Die CH-Valenz-Schwingung bei 3010 bis 3040 K, sowie die charakteristische C=C-Valenzschwingung bei Phenyl-Konjugation in der Gegend von 1590 K sind ebenso eindeutig in allen Beispielen zu beobachten, wie die C=C-Ringschwingungen bei 1580 K und in der Nähe von 1500 K. Die typischen im Bereich kleiner Wellenzahlen auftretenden CH-Wagging-Schwingungen monosubstituierten Benzols bei 690 bis 715 K und 730 bis 770 K lassen sich weiterhin überall eindeutig identifizieren. Die für eine trans-Doppelbindung charakteristische CH-Wagging-Schwingung bei 960 bis 970 K trat in jedem Falle auf. Im Spektrum unserer Modellverbindung tritt eine Schulter auf der Phenylbande

in der Nähe von 700 K hinzu, die sonst in keinem Fall beobachtet wurde. Sie könnte der CH-Wagging-Schwingung der cis-Doppelbindung, die bei 690 K liegen soll, zugeordnet werden. Im Bereich von 1100 bis 1200 K liegen mehrere Banden, die einerseits Absorptionen des monosubstituierten Benzols, andererseits des tertiären Carbinols zuzuordnen sein dürften. Eine der Banden zwischen 800 bis 900 K muss wahrscheinlich einer Gerüstschwingung des Systems $C\frac{C}{C}C\text{-OH}$ zugeordnet werden. Merkwürdigerweise ist die Absorption der C-C-Dreifachbindung bei 2220 K nicht in allen Fällen aufzufinden, dies steht in Übereinstimmung mit Angaben in der Literatur, die diese Schwingung als stark veränderlich kennzeichnen.

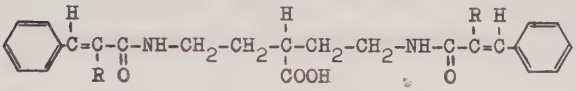
In keinem der untersuchten Fälle tauchten jedoch Absorptionen der C=O-Gruppe auf (Exp. Teil, IR-Spektren).

8.) Andere Versuche zur Lösung des Problems

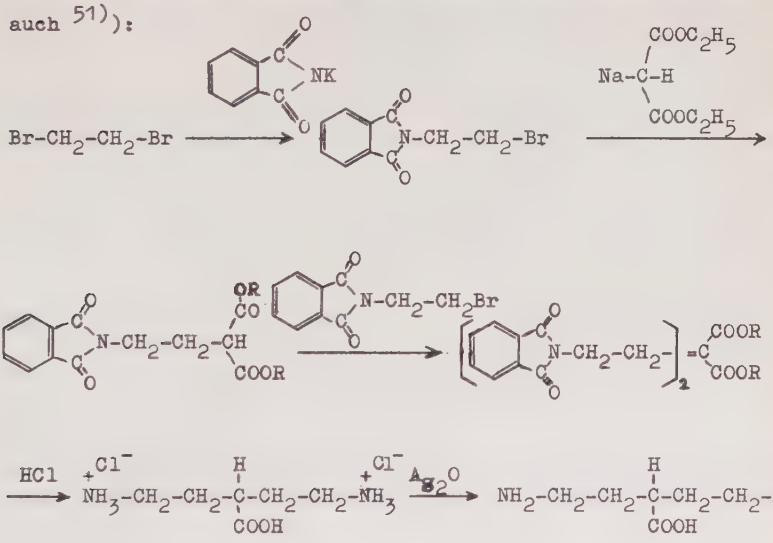
Im Rahmen dieser Untersuchung wurden verschiedene andere Wege zur Lösung des Problems eingeschlagen, die sich jedoch später als weniger aussichtsreich erwiesen, als der von uns schliesslich gewählte. Es ergaben sich jedoch einige präparative Resultate, die es rechtfertigen, einen Teil dieser Versuche hier zu erwähnen.

Zu Beginn der Arbeit wurde zunächst versucht, im Anschluss an Untersuchungen, die im Biochemischen Institut der Freien Universität Berlin durchgeführt wurden [51], symmetrische Diaminomonocarbonsäuren in zwei Stufen zuerst mit dem Chlorid einer

substituierten cis-Zimtsäure und dann mit dem entsprechenden trans-Säurechlorid zu acylieren, um einen Körper folgender Konstitution zu bekommen:



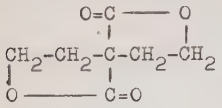
Wir wählten als Ausgangsaminosäure das noch nicht bekannte Isolysin, das auf folgendem Wege synthetisiert wurde (siehe auch [51]):



(Exp. Teil, Vers. 17)

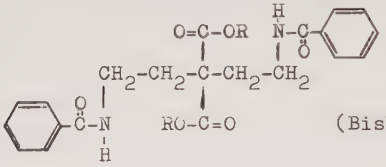
Der Bis-(phthalimido-äthyl)-malonester konnte erst nach weitgehender Variation der normalen Malonester-Synthese in befriedigender Ausbeute erhalten werden.

Auf der Suche nach anderen Darstellungen für das Isolysin setzten wir auch unter anderem Benzoyläthylenimin [52] mit Malonester um. In der Hoffnung analog zum Produkt:



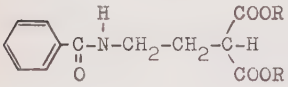
das aus Malonester und Äthylenoxyd [53]

entsteht, ein Produkt der Konstitution:



(Bisbenzoylaminoäthylmalonester)

zu erhalten. Mit Äthylenimin selbst trat nur Polymerisation auf. Mit Benzoyläthylenimin bildete sich in geringer Ausbeute:



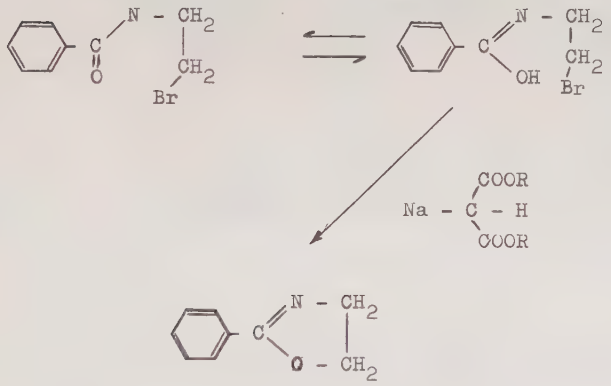
(Benzoylaminoäthylmalonester)

(Exp. Teil, Vers. 18)

Mit überschüssigem Benzoyläthylenimin reagierte jedoch der Benzoylaminoäthylmalonester nicht weiter. Damit scheiterte unserer Plan, analog auf diesem Wege zu cis-trans-acylierten Diaminomonocarbonsäuren zu kommen.

Ein anderer, sehr ähnlicher Weg ging aus von der Beobachtung, dass aus b-Bromessigester und Di-natrium-malonester ebenfalls das oben beschriebene spirocyclische Dilacton entsteht. Wir versuchten nun ausgehend von Benzoylaminoäthylbromid (Exp. Teil,

Vers. 18) durch Umsetzung mit Natrium-malonester zum Bis-benzoyl-aminoäthyl-malonester zu kommen, um dann später Acylaminoäthyl-bromide cis-trans-isomerer Sauren einzusetzen.(Exp. Teil, Vers. 19). Diese Arbeitsweise scheiterte an der bevorzugten Bildung von Oxazolinen unter den Bedingungen der Malonester-Synthese.



Ein solches neues Oxazolin wurde gefasst und identifiziert (Exp. Teil, Vers. 19).

War die Synthese der Diaminosäure wegen der niedrigen Gesamtausbeute unbefriedigend, so stellten sich bei der Monoacylierung Hindernisse in den Weg, die nur mit grösseren Substanzmengen hätten beseitigt werden können. Die Acylierung liess sich nur im homogenen Medium durchführen, d.h. es mussten die freien Diaminosäureester im organischen Lösungsmittel umgesetzt werden. Es gelang bei unseren kleinen Ansätzen jedoch nicht, ein eindeutiges Monoacylierungsprodukt zu fassen.

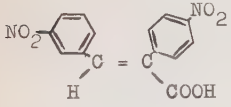
Die Darstellung der Säurechloride ging von folgenden Vorstellungen aus:

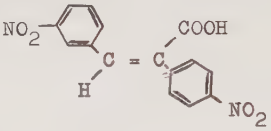
a) Das Säurepaar sollte sich gut trennen lassen.

b) Eine Umwandlung cis → trans sollte möglichst schwer sein.

c) Die cis-Verbindungen sollten sich möglichst schon grob-sinnlich von den trans-Verbindungen unterscheiden lassen (wir dachten z.B. an eine unterschiedliche Fluorescenz).

Diese Vorstellungen führten uns zu dem Paar [54]:





Bezeichnung je nach Basis der Betrachtung:

cis trans

3,4'-Dinitrostilbencarbonsäure oder

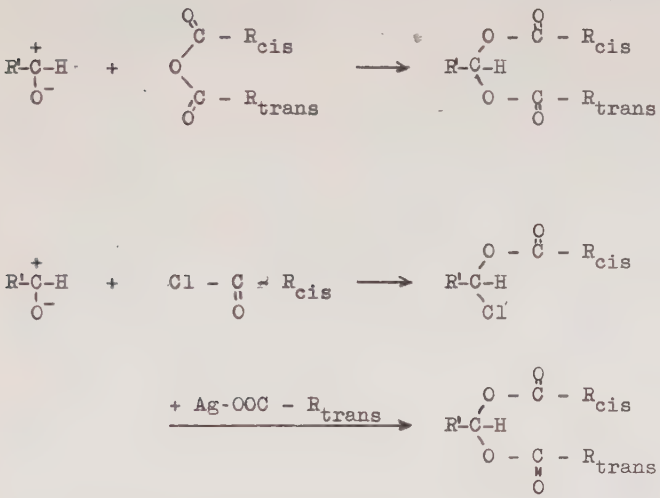
trans cis

3,4'-Dinitro-α-phenylzimtsäure

Dieses Paar erfüllte recht gut die oben an unsere Verbindungen gestellten Erwartungen. Die aus den Säuren dargestellten Säurechloride sind neue Verbindungen. Das unstabilere der beiden Chloride wandelt sich in Gegenwart von Pyridin in das andere um. Die Natriumsalze der beiden Säuren zeigen im UV gelbe bzw. dunkelbraune Fluorescenz. Bei der Synthese fallen beide Säuren in brauchbaren Ausbeuten an (Exp. Teil, Vers. 20).

Einen Weg zur Lösung unseres Problems glaubten wir in der Synthese von Aldehyddiacylaten aus Aldehyd und cis-trans-Säureanhydrid

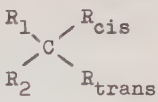
oder aus Aldehyd und cis-Säurechlorid über den α-Chlorester und dann mit dem Silbersalz der trans-Säure zum Aldehyddiacylat gefunden zu haben [55].



Unsere cis-Säure war so beschaffen, dass sie möglichst stabil gegenüber Umlagerungen zur trans-Säure war. Diese Eigenschaft war jedoch anscheinend gekoppelt mit einer gewissen Reaktionsträgheit des cis-Säurechlorides, die nur mit Katalysatoren beseitigt werden konnte, die andererseits die Umlagerung cis→trans beschleunigten (Exp. Teil, Vers. 21).

## B) ZUSAMMENFASSUNG

Zur Klärung der Frage nach der Messbarkeit der optischen Aktivität eines Methan-Derivates vom nebenstehenden Typ, das zwei voneinander verschiedene und zwei weitere zueinander im Verhältnis geometrischer Isomerer stehende Liganden am gleichen C-Atom trägt,




synthetisierten wir nach zahlreichen erfolglosen Versuchen als Modellsubstanz das (-) 1-cis,1-trans-Bis-(ß-styryl)-3-piperidino-propanol(1). Ausgehend von trans-Benzalaceton kommt man durch Mannich-Reaktion mit Paraformaldehyd und Piperidin-HCl zum 1-Phenyl-5-piperidino-penten-(1-trans)-on(3)HCl. Durch Umsetzung mit Phenylacetylenmagnesiumbromid erhält man 1-Phenyläthinyl-1-trans-ß-styryl-3-piperidino-propanol(1) vom Fp = 96°. Die partielle Spaltung dieses Körpers gelingt mit d-Dibenzoylweinsäure, die reinste Fraktion zeigt nach der Zerlegung eine Drehung von $[\alpha]_D^{20} = -16^\circ$ (Petroläther). Partielle Hydrierung des genannten Carbinols am Lindlar-Katalysator liefert (-) 1-cis,1-trans-Bis-(ß-styryl)-3-piperidino-propanol(1), das eine Drehung von $[\alpha]_D^{20} = -36^\circ$ zeigt.

Zur Sicherung von Konstitution und Konfiguration wurden eine Anzahl von Isomeren, Hydro- und Dehydro-Verbindungen dargestellt und auf den gemeinsamen Grundkörper zurückgeführt. UV- und IR-Spektren, sowie die Änderung der optischen Drehung in Abhängigkeit von der $H_2$-Aufnahme bei der Hydrierung über Zwischenstufen

zum gesättigten Grundkörper, wurden als weitere Beweise herangezogen.

Zuerst eingeschlagene andere Wege zur Lösung unseres Problems wurden nur insoweit mitgeteilt als sie interessante experimentelle Ergebnisse zeigten.

## C. EXPERIMENTELLER TEIL

### 1.) Synthesevorschriften

**Versuch 1: Benzalaceton** [11]

$C_{10}H_{10}O$ M = 146

100 g Benzaldehyd, der vorher gereinigt und destilliert wurde (DAB 6), und 200 ml Aceton werden mit Wasser auf 1000 ml aufgefüllt, und unter kräftigen Rühren innerhalb einer Stunde 50 ml 10%ige Natronlauge p.a. hinzugetropft. Das Reaktionsgemisch wird in einer gut verschliessbaren Flasche 8 Stunden auf der Schüttelmaschine geschüttelt und anschliessend im Eisschrank aufbewahrt. Nachdem das rohe Benzalaceton erstarrt war, wird die wässrige überstehende Lösung abgegossen und durch Eiswasser, dem 50 ml 10%ige Essigsäure zugesetzt waren, ersetzt. Es wird kräftig durchgeschüttelt, abermals abgegossen, sowie erneut mit Eiswasser gewaschen. Die wässrige Phase wird nun möglichst vollständig abgetrennt, dies lässt sich am einfachsten durch leichtes Erwärmen des rohen Benzalacetons und Trennen im Scheidetrichter erreichen. Destillation im Vakuum liefert nach dem Verwerfen eines schwach grünlich gefärbten Vorlaufes in ca. 70%iger Ausbeute nur geringfügig gelb gefärbtes Benzalaceton vom $Kp_{13}$ = 133-136°. Aus dem Destillationsrückstand lässt sich in ca. 7%iger Ausbeute Dibenzalaceton gewinnen, das aus Alkohol umkristallisiert einen FP = 112° zeigt. Das Benzalaceton beginnt nach einiger Zeit zu kristallisieren und schmilzt dann bei FP = 41-42°. Benzalaceton ruft auf der Haut Entzündungen hervor. Es wird in einer braunen Flasche an einem dunklen Ort aufbewahrt, um eine evtl. mögliche Umlagerung in cis-Benzalaceton [13] auszuschliessen.

Versuch 2: Hydrochloride des Dimethylamins, Piperidins und Morpholins

$C_2H_7NCl$ M = 80 $C_5H_{11}NCl$ M = 120 $C_4H_9NOCl$ M = 122

Das Dimethylaminhydrochlorid wurde ohne weitere Behandlung so verwendet, wie es die Firma Riedel de Haen lieferte, FP = 170°. Piperidin- und Morpholinhydrochlorid werden aus den freien Basen wie folgt hergestellt:

1 Mol der freien Base wird mit 200 ml Äthanol verdünnt und unter Kühlung in einem Eis-Kochsalz-Bad und kräftigem Rühren 100 ml konzentrierte HCl eingetropft. Die wässrig alkoholische Lösung der entstandenen Hydrochloride wird im Vakuum auf dem Wasserbade zur Trockene eingedampft und mit je 100 ml Aceton zweimal nachgezogen. Der Rückstand wird mit 100 ml Aceton aufgeschlämmt und scharf abgenutscht. Nach dem Trocknen im Vakuum bei 100° zeigen die Hydrochloride folgende Schmelzpunkte:
Piperidinhydrochlorid FP = 244° Morpholinhydrochlorid FP = 175°

Versuch 3: Phenylpentenonbasen [14]

3a : 1-Phenyl-5-dimethylamino-penten(1)on(3)-hydrochlorid

$C_{13}H_{18}ONCl$ M = 239

14,6 g Benzalaceton und 8,2 g Dimethylaminhydrochlorid werden in 10 ml abs. Athanol gelöst und 1 Tropfen konzentrierte HCl hinzugefügt. Innerhalb von 20 - 30 Minuten, während die Lösung auf dem Wasserbad am Rückfluss kocht, werden nun 4,5 g Paraformaldehyd in einzelnen Portionen hinzugefügt. Anschliessend wird noch heiss filtriert, dann im Eis-Kochsalz-Bad gekühlt und durch Kratzen an der

Kolbenwand die Kristallisation eingeleitet. Bei $0^{\circ}$ ist die Kristallisation nach 5 Stunden beendet. Der Kristallkuchen wird auf einem im Eisschrank vorgekühlten Tonteller abgepresst und aus wenig abs. Äthanol umkristallisiert, FP = $157^{\circ}$. Die Ausbeute beträgt ca. 50%.

3b : 1-Phenyl-5-piperidino-penten(1)on(3)-hydrochlorid

$C_{16}H_{22}ONCl$ M = 279

14,6 g Benzalaceton und 12,3 g Piperidinhydrochlorid werden in 25ml abs. Äthanol gelöst und 1 Tropfen konzentrierte HCl hinzugefügt. Es wird wie oben beschrieben 4,5 g Paraformaldehyd in einzelnen Portionen während der Reaktion hinzugegeben und bis zum Verschwinden der Trübung (ca. 30 Min.) am Rückfluss gekocht. Es wird stark gekühlt, die Kristallisation durch Kratzen am Rande des Gefässes eingeleitet, im Kühlschrank beendet. Nach dem Absaugen des Kristallkuchens kristallisiert man aus Äthanol um. Die Ausbeute ist besser als beim 1-Phenyl-5-dimethylamino-penten(1)on(3)-hydrochlorid und beträgt durchschnittlich 75%. FP = $181^{\circ}$.

3c : 1-Phenyl-5-morpholino-penten(1)on(3)-hydrochlorid

$C_{15}H_{20}O_2NCl$ M = 281

14,6 g Benzalaceton und 12,5 g Morpholinhydrochlorid werden in 20 ml abs. Äthanol gelöst und mit 1 Tropfen konzentrierter HCl versetzt. Innerhalb 30 Minuten, während die Lösung auf dem Wasserbad am Rückfluss kocht, werden 4,5 g Paraformaldehyd in einzelnen Portionen hinzugefügt. Anschliessend wird gekühlt und nach Beendigung der Kristallisation abgesaugt und aus Äthanol umkristallisiert, FP = $182^{\circ}$. Die Ausbeute beträgt 70%.

Von den drei Phenylpentenonbasen wurden, zumal sie in der Literatur beschrieben sind, keine Vollanalysen angefertigt. Die gefundenen Mengen ionisierbares Chlor stimmen in allen drei Fällen gut mit den theoretisch berechneten überein.

Zu 3a: 1-Phenyl-5-dimethylamino-penten(1)on(3)-hydrochlorid
ionisierbares Chlor berechnet: 14,6% gefunden: 13,9% ;
zu 3b: 1-Phenyl-5-piperidino-penten(1)on(3)-hydrochlorid
ionisierbares Chlor berechnet: 12,5% gefunden: 12,3% ;
zu 3c: 1-Phenyl-5-morpholino-penten(1)on(3)-hydrochlorid
ionisierbares Chlor berechnet: 12,45% gefunden: 12,4% .

Im Falle des 1-Phenyl-5-piperidino-penten(1)on(3)-hydrochlorides erhielten wir durch die im folgenden beschriebene Hydrierung zum 1-Phenyl-5-piperidino-pentanon(3)-hydrochlorid ein weiteres Analysenergebnis.

Versuch 4: Hydrierung der Phenylpentenonbase [14]
1-Phenyl-5-piperidino-pentanon(3)-hydrochlorid

$C_{16}H_{24}ONCl$ M = 281

27,9 g 1-Phenyl-5-piperidino-penten(1)on(3)-hydrochlorid werden in 100 ml Wasser (aqua dest.) gelöst und in einem 250-er Zweihals-Rundkolben bei Zimmertemperatur unter kraftiger Durchmischung mit einem Vibrationsmischer an 2,5 g Palladiumoxydhydrat auf Bariumsulfat (5% Pd) [42] hydriert. Die Wasserstoffaufnahme war nach 2398 ml beendet. Der theoretische Verbrauch beträgt bei 22° 2417 ml $H_2$. Der Katalysator wird durch ein hartes Filter abgetrennt und die Lösung im Vakuum auf dem Wasserbad zur Trockene gedampft. Nach Umkristallisation aus Alkohol-Äther oder Aceton erhält man 25 g = 90% des gesättigten Hydrochlorides, FP = 145°.

1-Phenyl-5-piperidino-pentanon(3)-hydrochlorid

ionisierbares Chlor berechnet: 12,45% gefunden: 12,3%.

Versuch 5: Phenylacetylen-Grignard-Reagenz [18]

$C_8H_5MgBr$ M = 206

Äthylmagnesiumbromid

Aus 2,43 g Magnesium-Spänen in 25 ml abs. Äther wird durch Zutropfen einer Lösung von 12 g Äthylbromid in 45 ml Äther am Rückfluss in üblicher Weise das Grignard-Reagenz bereitet.

Phenyläthinyl-magnesiumbromid

Zu der wie oben bereiteten Grignard-Lösung wird allmählich innerhalb 20 Min. 11 g Phenylacetylen hinzugefügt, und anschliessend so lange im Thermostaten auf 50° erwärmt, bis kein Äthan mehr entweicht (ca. 4 Stunden). Das Phenylacetylenmagnesiumbromid bzw. seine Äther-Additionsverbindung ist in Äther schwer löslich. Demzufolge bilden sich zwei Schichten. Man setzt nun so lange über Natrium scharf getrocknetes Xylol hinzu, bis eine homogene Phase entstanden ist.

Versuch 6: Phenyläthinyl-carbinole

6a: 1-trans-3-Styryl-1-phenyläthinyl-3-piperidino-propanol(1)

$C_{24}H_{27}NO$ M = 345,5

In die mit Xylol verschnittene ätherische Lösung des Phenyläthinylmagnesiumbromides werden bei Zimmertemperatur unter gutem Rühren 8 g 1-Phenyl-5-piperidino-penten(1)on(3)-hydrochlorid, das im Mörser fein zerstossen wurde, innerhalb einer Stunde in kleinen Portionen eingetragen. Man rührt noch 10 Stunden bei Zimmertemperatur

weiter, wobei sich das Addukt aus Grignard-Verbindung und Keton als feines weisses bis gelbes Pulver abscheidet. Die ätherische Suspension des Grignard-Keton-Adduktes wird in eine Mischung von 500 g zerstossenem Eis, 250 ml Wasser, 50 g Ammonchlorid und 10 ml konzentrierte Ammoniaklösung gegossen und kräftig durchgemischt. Im Scheidetrichter werden die Phasen getrennt, die wässrige wird noch einmal mit Äther ausgeschüttelt und der Äther mit der organischen vereinigt. Die organische Phase wird nun nochmals mit einer verdünnten Ammoniaklösung ausgeschüttelt und abermals getrennt. Dann fügt man eine Lösung von 20 g Weinsäure in 150 ml Wasser zu der ätherischen Lösung hinzu, schüttelt im Scheidetrichter kräftig durch, lässt absitzen und arbeitet die wässrige Lösung nun weiterhin auf, indem man zunächst noch einmal mit wenig Äther ausschüttelt und den Äther zu der oben abgetrennten organischen Phase hinzugibt. Die Ausbeute lässt sich erhöhen, wenn man die Weinsäure-Extraktion noch einmal wiederholt. Die wässrige Lösung wird nun in ein Gemisch von 200 g Eis, 200 g Wasser und 30 ml konzentrierte Ammoniaklösung unter Rühren eingetropft. Durch Einblasen von Stickstoff zur Vertreibung des restlichen Äthers und durch Kratzen des zunächst klebrig ausfallenden Produktes bringt man dieses zum Erstarren. Man saugt ab, löst in wenig Xylol und gibt Petroläther hinzu. Das 1-trans-ß-Styryl-1-phenyläthinyl-3-piperidino-propanol(1) kristallisiert in schwach gelblich gefärbten Prismen aus. Durch Reinigung an Alluminiumoxyd nach Brockmann lässt sich ein rein weisses Produkt gewinnen. Die Ausbeute beträgt ca. 45%, FP = 95°. Die organischen Ablaugen werden gesammelt und auf Phenylacetylen aufgearbeitet.

1-trans-ß-Styryl-1-phenyläthinyl-3-piperidino-propanol(1)

$C_{24}H_{27}ON$ M = 345,5

| | | |
|---|---|---|
| $C_{ber.}$: 83,5 % | $H_{ber.}$: 7,9 % | $N_{ber.}$: 4,06% |
| $C_{gef.}$: 83,5 % | $H_{gef.}$: 8,1 % | $N_{gef.}$: 3,95% |

Ferner wurde im Beckmann-Spektrographen ein UV-Spektrum in Methanol p.a. aufgenommen, es zeigte ein $\lambda_{max}$ = 241,6 und 253 mµ.

Das Dibenzoyl-tartrat zeigte folgende Daten:

$C_{66}H_{68}O_{10}N_2$ M = 1049,3

| | | |
|---|---|---|
| $C_{ber.}$: 75,5 % | $H_{ber.}$: 6,5 % | $N_{ber.}$: 2,7 % |
| $C_{gef.}$: 75,7 % | $H_{gef.}$: 6,5 % | $N_{gef.}$: 3,05% |

Auch das Pikrat wurde dargestellt:

$C_{30}H_{30}O_8N_4$ M = 574,7

| | |
|---|---|
| $C_{ber.}$: 62,5% | $H_{ber.}$: 5,2 % |
| $C_{gef.}$: 62,1% | $H_{gef.}$: 5,5% |

6b : 1-trans-ß-Styryl-1-phenyläthinyl-3-dimethylamino-propanol(1)

$C_{21}H_{23}NO$ M = 305,4

Analog der oben beschriebenen Methode wird aus 8 g 1-Phenyl-5-dimethylamino-penten(1)on(3)-hydrochlorid das 1-trans-ß-Styryl-1-phenyläthinyl-3-dimethylamino-propanol(1) in einer Ausbeute von ca. 50% erhalten. Der Schmelzpunkt liegt nach dem Umkristallisieren aus Petroläther bei FP = 99°.

6c : 1-trans-ß-Styryl-1-phenyläthinyl-3-morpholino-propanol(1)

$C_{23}H_{25}NO_2$ M = 347,5

Ebenfalls analog der oben beschriebenen Methode wird aus 8 g 1-Phenyl-5-morpholino-penten(1)on(3)-hydrochlorid das 1-trans-ß-Styryl-1-phenyläthinyl-3-morpholino-propanol(1) in einer Ausbeute von ca. 55% erhalten. Der Schmelzpunkt liegt nach Umkristallisieren aus Petroläther bei FP = 102°.

6d : 1-trans-ß-Styryl-1-phenyläthinyl-äthanol(1)

$C_{18}H_{16}O$ M = 248,3

Eine Lösung von 8,5 g Benzalaceton in 50 ml abs. Äther wird innerhalb einer halben Stunde in die mit Xylol verschnittene wie oben beschrieben hergestellte Phenyläthinylmagnesiumbromidlösung unter Rühren eingetropft. Die Aufarbeitung des Grignard-Keton-Adduktes geschieht wie oben beschrieben. Man erhält das 1-trans-ß-Styryl-1-phenyläthinyl-äthanol(1) vom FP = 67° nach Umkristallisieren aus Petroläther in einer Ausbeute von ca. 75%.

6e : 1,1-Bis-(phenyläthinyl)-äthanol(1)

$C_{18}H_{14}O$ M = 246,3

5 g Essigester werden in 50 ml abs. Äther gelöst und langsam zu einer mit Xylol verschnittenen wie oben bereiteten Phenyläthinylmagnesiumbromidlösung getropft. Die Aufarbeitung des Grignard-Adduktes erfolgt auch hier wie oben beschrieben. Das in sehr guter Ausbeute (ca. 80%) erhaltene 1,1-Bis-(phenyläthinyl)-äthanol(1) hat nach Umkristallisieren aus Ligroin-benzol einen Schmelzpunkt von FP = 112°.

6f : 1,1-Bis-(phenyläthinyl)-3-piperidino-propanol(1)

$C_{24}H_{25}ON$ M = 343,5

ß-Piperidino-propionsäureester

20 g Acrylsäureäthylester werden in einem 100 ml Kolben mit Rückflusskühler, Tropftrichter und KPG-Rührer im Abzug mit Hilfe eines Eis-Kochsalz-Bades auf -15° gekühlt und durch den Tropftrichter allmählich, ohne dass die Temperatur über 0° ansteigt, 17 g Piperidin hinzugefügt. Nach ca. 1-stündigem Rühren entfernt man das Eis-Kochsalz-Bad und lässt das Reaktionsgemisch Zimmertemperatur annehmen. Jetzt bringt man den Kolben in ein Ölbad und hält zunächst 1 Stunde auf 50°, eine weitere Stunde auf 75°, um schliesslich zur Vervollständigung der Reaktion noch 5 Stunden bis zum Sieden der Reaktionsmischung zu erhitzen. Man vertauscht den Rückflusskühler mit einem absteigenden Kühler und destilliert im Vakuum, wobei man die Fraktion vom Kochpunkt $KP_{17}$ = 115-117° auffängt. Der ß-Piperidino-propionsäureester fällt in einer Ausbeute von ca. 85% an.

1,1-Bis-(phenyläthinyl)-3-piperidino-propanol(1)

7 g des ß-Piperidino-propionsäureesters werden in 50 ml abs. Äther gelöst und langsam zu einer mit Xylol verschnittenen, wie oben bereiteten, Phenyläthinylmagnesiumbromidlösung getropft. Die Aufarbeitung des Grignard-Adduktes erfolgt auch hier wieder, wie schon oben beschrieben. Das 1,1-Bis-(phenyläthinyl)-3-piperidino-propanol(1) fällt in 77%iger Ausbeute nach Umkristallisieren aus Benzol-ligroin an, FP = 140°.

6g : 1-Phenyläthinyl-1-ß-phenyläthyl-3-piperidino-propanol(1)

$C_{24}H_{29}ON$ M = 347,5

1-Phenyl-5-piperidino-pentanon(3) [14]

Durch Hydrierung von 1-Phenyl-5-piperidino-penten(1)on(3)-hydrochlorid in wässriger Lösung an Palladiumoxydhydrat auf Bariumsulfat wird wie oben schon beschrieben 1-Phenyl-5-piperidino-pentanon(3)-hydrochlorid erhalten. Die wässrige Hydrochloridlösung wird mit Äther überschichtet und konzentrierte Ammoniaklösung hinzugefügt. Man schüttelt durch und trennt organische und wässrige Phase. Die organische Phase wird mit geglühtem Natriumsulfat getrocknet. Der Äther wird im Vakuum auf dem Wasserbad abgedampft und der Rückstand mehrmals mit abs. Äther versetzt und abermals abgedampft.

1-Phenyläthinyl-1-ß-phenyläthyl-3-piperidino-propanol(1)

7 g 1-Phenyl-5-piperidino-pentanon(3) werden in 50 ml abs. Äther gelöst und wie schon oben beschrieben allmählich zu einer Phenyläthinylmagnesiumbromidlösung getropft. Man kann auch anstelle der freien Base 8 g des entsprechenden Hydrochlorides fein pulvern und der Grignard-Lösung in einzelnen Portionen zusetzen. Die Aufarbeitung des Grignard-Adduktes wird auf die gleiche Weise wie bisher vorgenommen. Das 1-Phenyläthinyl-1-ß-phenyläthyl-3-piperidino-propanol(1) fällt in ca. 50%iger Ausbeute an und kann aus Petroläther umkristallisiert werden, Fp = 89°.

Bei den beschriebenen Carbinolen handelt es sich mit Ausnahme von 1,1-bis-(phenyläthinyl)-äthanol(1) um neue Stoffe, deren Konstitution durch Analyse erhärtet wird. Eine Methode, die in unserem Falle mehr aussagt als die gebräuchliche Elementaranalyse und die zu-

gleich in der Durchführung einfacher ist, besteht in der Hydrierung der ungesättigten Carbinole zum durch Synthese auf mehreren Wegen sowie Elementaranalyse erhärteten gesättigten Grundkörper. Von dem uns am meisten interessierenden 1-trans-ß-Styryl-1-phenyläthinyl-3-piperidino-propanol(1) sowie zwei Derivaten wurden ausserdem Elementaranalysen angefertigt.

Total-Hydrierung an Palladiumoxydhydrat auf Bariumsulfat

| Ungesättigtes Carbinol $\frac{1}{1000}$ Mol | $H_2$-Aufn. ber. ml | $H_2$-Aufn. gef. ml |
|---|---|---|
| 345,5 mg Carbinol aus Vers. 6a | 72,6 | 71/ 72,5 / 73 |
| 305,4 mg Carbinol aus Vers. 6b | 72,6 | 70 |
| 347,5 mg Carbinol aus Vers. 6c | 72,6 | 73 |
| 248,3 mg Carbinol aus Vers. 6d | 72,6 | 71,5 |
| 246,3 mg Carbinol aus Vers. 6e | 96,8 | 94 |
| 343,5 mg Carbinol aus Vers. 6f | 96,8 | 96,5 |
| 347,5 mg Carbinol aus Vers. 6g | 48,4 | 47 |

Die Carbinole 6a, f, g führen zu reinem 1,1-Bis-(ß-phenyläthyl)-3-piperidino-propanol(1) vom Schmelzpunkt FP = 76°.

Das Analysenergebnis des gesättigten Grundkörpers steht in guter Übereinstimmung mit den theoretischen Werten.

$C_{24}H_{33}ON$ M = 351,5

$C_{ber.}$: 82,0 % $H_{ber.}$: 9,5 % $N_{ber.}$: 4,0 %

$C_{gef.}$: 81,9% $H_{gef.}$: 9,5 % $N_{gef.}$: 4,3 %

Versuch 7: Spaltung des (±)-1-trans-ß-Styryl-1-phenyläthinyl-3-piperidino-propanol(1) in optische Antipoden

3,455 g (±)-1-trans-ß-Styryl-1-phenyläthinyl-3-piperidino-propanol(1) werden in 25 ml Äthanol gelöst und mit einer Lösung von 3,585 g (-)-Dibenzoylweinsäure in 25 ml Äthanol vereinigt. Das Gemisch bleibt solange in einem geschlossenen Gefäss bei Zimmertemperatur stehen, bis die nach einigen Tagen einsetzende Kristallisation beendet ist. Durch Reiben mit einem Glasstab an der Gefässwand schafft man die notwendigen Kristallisationskeime. Die abgetrennten Kristalle, ca. 3g, werden aus Äthanol umkristallisiert und in einem Gemisch aus 10 ml konzentrierter Ammoniaklösung, 40 ml Wasser und 15 ml Chloroform auf der Schüttelmaschine 3 Stunden geschüttelt. Dann wird das Chloroform abgetrennt, und durch ein festes Filter noch vorhandenes Wasser zurückgehalten. Die Chloroformlösung wird im Vakuum abgezogen und der Rückstand aus Petroläther umkristallisiert. Eine Lösung des rein weiss kristallisierenden Carbinols in Petroläther zeigt eine Drehung von $[\alpha]_D^{20} = -16^\circ$ (C = 5). Aus der Mutterlauge lässt sich auf gleiche Weise ein Carbinol isolieren, dessen Drehung $[\alpha]_D^{20} = +9{,}5^\circ$ (C = 4,5) beträgt.

Versuch 8a: (±)-1-cis,1-trans-Bis-(ß-styryl)-3-piperidino-propanol(1)

$C_{24}H_{29}ON$ M = 347,5

3,455 g (±)-1-trans-ß-Styryl-1-phenyläthinyl-3-piperidino-propanol(1) werden in 50 ml Methanol p.a. unter Zusatz von 1,5 g Lindlar-Katalysator bis zur Aufnahme der theoretisch berechneten Menge Wasserstoff (242 ml) bei 22° in einer normalen Hydrierapparatur mit Schüttelente hydriert. Dann wird der Katalysator abfiltriert

und die Methanollösung im Vakuum auf dem Wasserbad eingedampft. (Raum verdunkeln). Das als Rückstand verbleibende Öl wird mit Petroläther versetzt und im Eisschrank in einem dunklen Fach aufbewahrt. Nach einiger Zeit ist alles durchkristallisiert. Auch ohne Zusatz von Petroläther erstarrt das Öl nach längerer Zeit kristallin. Die aus allen Versuchsansätzen gewonnenen Kristalle schmolzen bei 64°, die Ausbeute war fast quantitativ.

Elementaranalyse:

| | | |
|---|---|---|
| $C_{ber.}$: 83 % | $H_{ber.}$: 8,4 % | $N_{ber.}$: 4,05% |
| $C_{gef.}$: 82 % | $H_{gef.}$: 8,7 % | $N_{gef.}$: 4,3 % |

Das UV-Spektrum lag ganz in der Nähe der aus den Absorptionen von cis-cis- und trans-trans-Carbinol berechneten Absorptionskurve. Es zeigte ein $\lambda_{max}$ = 255 mμ bei einer Extinction $\varepsilon$ = 26 000.

8b: Hydrierung der gespaltenen Carbinole (+) und (-)-1-trans-ß-Styryl-1-phenyläthinyl-3-piperidino-propanol(1)

3,455 g (-)-1-trans-ß-Styryl-1-phenyläthinyl-3-piperidino-propanol(1) werden in 50 ml Methanol p.a. unter Zusatz von 1,5 g Lindlar-Katalysator bis zur Aufnahme der theoretisch berechneten Menge Wasserstoff (242 ml bei 22°) in der Schüttelente hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert und die Methanollösung in einem dunklen Raum im Vakuum auf dem Wasserbad eingedampft. Das als Rückstand verbleibende Öl wird im Dunklen zur Kristallisation gebracht. Es kristallisiert nur partiell, der ölige Bestandteil kann mit wenig Petroläther abgetrennt werden. Er allein dreht die Ebene des polarisierten Lichtes, während der kristalline Bestandteil nach Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt mit dem bei der Hydrierung des

inaktiven Carbinols entstehenden Körper identisch ist. Die ölige Fraktion zeigt eine Drehung von $[\alpha]_D^{20} = -36^\circ$ (C = 7).

Auf gleiche Weise entsteht aus dem sorgfältig gereinigten (+)-1-trans-ß-Styryl-1-phenyläthinyl-3-piperidino-propanol(1) ein Öl von der Drehung $[\alpha]_D^{20} = +30^\circ$ (C = 6,3).

8c : Mischung der beiden Antipoden

Mischt man die beiden oben erhaltenen optisch aktiven Öle im Verhältnis 1:1 miteinander, so kristallisiert die Mischung nach einiger Zeit durch. Die entstandenen Kristalle zeigen einen Schmelzpunkt von FP=64° und sind aufgrund ihrer Mischschmelzpunkte identisch mit dem durch Hydrierung aus inaktivem 1-trans-ß-Styryl-1-phenyläthinyl-3-piperidino-propanol(1) erhaltenen Produkt.

Versuch 9: Totalhydrierung von (±)-1-trans-ß-Styryl-1-phenyläthinyl-3-piperidino-propanol(1)

Die Totalhydrierung des (±)-1-trans-ß-Styryl-1-phenyläthinyl-3-piperidino-propanol(1) in Methanol an Lindlar's Katalysator läuft über die theoretisch zu erwartenden Zwischenstufen. Die Zwischenstufen können isoliert und mit den entsprechenden durch Synthese gewonnenen Carbinolen verglichen werden.

9a :

345,5 mg (±)-1-trans-ß-Styryl-1-phenyläthinyl-3-piperidino-propanol(1) werden in 15 ml Methanol p.a. gelöst und unter Katalyse einer Spatelspitze Lindlar's Katalysator bis zur Aufnahme von 24 ml Wasserstoff hydriert. Der Katalysator wird abgetrennt, die Lösung unter den angegebenen Vorsichtsmassnahmen eingedampft und der Rückstand im Dunklen der Kristallisation überlassen. FP = 64°.

9b :

345,5 mg (±)-1-trans-ß-Styryl-1-phenyläthinyl-3-piperidino-propanol(1) werden, wie oben beschrieben, bis zur Aufnahme von 48,5 ml Wasserstoff hydriert und die Lösung wird wie oben behandelt, der Rückstand bleibt im Dunklen der Kristallisation überlassen. Der Rückstand erstarrt partiell und zeigt dann einen Schmelzpunkt von FP = 68°. Der Körper ist nicht identisch mit dem unter 9a) beschriebenen. Mischschmelzpunkt von FP = 64°, und FP = 68° beträgt FP = 50°.

Zu dem gleichen Körper kommt man, wenn man die gesammelten Kristalle von 9a) in 15 ml Methanol löst und, wie schon angegeben, mit Lindlar's Katalysator bis zur Aufnahme von weiteren 24 ml Wasserstoff hydriert.

9c :

345,5 mg (±)-1-trans-ß-Styryl-1-phenyläthinyl-3-piperidino-propanol(1) werden in 15 ml Methanol gelöst und unter Zusatz einer Spatelspitze voll Lindlar's Katalysator bei Zimmertemperatur bis zur Aufnahme von 72,6 ml Wasserstoff in einer normalen Hydrierapparatur mit Schüttelente hydriert. Die vom Katalysator befreite Lösung wird eingedampft und der Rückstand der Kristallisation überlassen FP = 76°.

Zum gleichen Körper kommt man auch, wenn man die unter 9a) erhaltene Substanz bis zur Aufnahme von weiteren 48,5 ml Wasserstoff, oder die unter 9b) beschriebene bis zu einer Aufnahme von weiteren 24 ml Wasserstoff hydriert. Schmelzpunkte und Mischschmelzpunkte der bei der Hydrierung unddurch Synthese gewonnenen Stoffe stimmen überein.

**Versuch 10: 1,1-Bis-(ß-phenyläthyl)-3-piperidino-propanol(1)**
**(gesättigter Grundkörper)**

2,43g Magnesium werden mit 50 ml Äther übergossen und nach Massgabe der Reaktion eine Lösung von 20 g ß-Phenyläthylbromid in 50ml abs. Äther unter Rühren am Rückflusskühler hinzugetropft. 1 Tropfen Äthylbromid zu Beginn hinzugefügt, bewirkt reibungsloses Einsetzen der Reaktion. In die so hergestellte ß-Phenyläthylmagnesiumbromidlösung wird unter Rühren langsam eine Lösung von 5 g ß-Piperidinopropionsäureäthylester, der,wie oben beschrieben (Vers. 6 f), hergestellt wurde, portionsweise hinzugesetzt. Es wird noch 1 Stunde am Rückfluss auf dem Wasserbad zum Sieden erhitzt, dann wird die ätherische Suspension des Grignard-Adduktes in ein Gemisch aus 200 g Eis, 250 ml Wasser, 35 g Ammonchlorid und 10 ml konzentrierte Ammoniaklösung gegeben. Im Scheidetrichter wird kräftig durchgeschüttelt und die ätherische Schicht von der wässrigen getrennt. Die organische Phase wird nochmals mit Wasser, dem ein wenig Ammoniak zugesetzt wurde, gewaschen. Dann wird die Ätherlösung mit verdünnter Salzsäure (10 ml konz. HCl in 250 ml Wasser) ausgeschüttelt und die wässrige Schicht in ein Gemisch aus 40 ml konz. Ammoniak und 300 g fein gestossenem Eis eingetragen. Durch Einblasen von Luft verflüchtigen sich Reste von noch vorhandenem Äther, und das zunächst ölig ausgefallene Produkt erstarrt. Es wird aus Methanol-Wasser umkristallisiert und zeigt dann einen Schmelzpunkt von FP = 76°. Die Ausbeute beträgt ca. 45 %.

Eine andere Möglichkeit zur Synthese des gesättigten Grundkörpers ist die folgende:

Es wird eine ß-Phenyläthylmagnesiumbromidlösung, wie oben beschrieben, dargestellt und in diese Lösung unter Rühren allmählich 8 g 1-Phenyl-5-piperidino-pentanon(3)-hydrochlorid bzw. 7 g der entsprechend freien Base in 50 ml Äther innerhalb 1 Stunde unter Rühren eingebracht. Anschliessend wird noch ca. 1 Stunde auf dem Wasserbad am Rückfluss zum Sieden erhitzt. Die Aufarbeitung der ätherischen Suspension des Grignard-Adduktes erfolgt hier, wie schon oben beschrieben. Das Reaktionsprodukt schmilzt nach Umkristallisieren aus Methanol-Wasser bei FP = 76°.

Ferner kann das 1,1-Bis-(ß-phenyläthyl)-3-piperidino-propanol(1) durch Totalhydrierung an Palladiumoxydhydrat auf Bariumsulfat aus allen unseren tertiären Piperidinocarbinolen erhalten werden.

Die Schmelzpunkte und Mischschmelzpunkte aller nach den beschriebenen Methoden erhaltene Reaktionsprodukte sind identisch und liegen bei 76°.

Die Analysenergebnisse stimmen gut mit den berechneten Werten überein.

$C_{24}H_{33}ON$ M = 351,5

| | | |
|---|---|---|
| $C_{ber.}$: 82,0 % | $H_{ber.}$: 9,5 % | $N_{ber.}$: 4,0 % |
| $C_{gef.}$: 81,9 % | $H_{gef.}$: 9,5 % | $N_{gef.}$: 4,3 % |

Versuch 11: 1-trans-ß-Styryl-1-ß-phenyläthyl-3-piperidino-propanol(1)

$C_{24}H_{31}ON$ M = 349,5

Wie in Versuch 7 beschrieben wird eine ß-Phenyläthylmagnesiumbromidlösung hergestellt und zu dieser allmählich unter Rühren 8 g

feingepulvertes 1-Phenyl-5-piperidino-penten(1)on(3)-hydrochlorid gegeben. Die ätherische Suspension des Grignard-Addukts wird wie üblich mit Eis-Wasser-Ammonchlorid-Ammoniak geschüttelt, wässrige und organische Phase getrennt und die ätherische Lösung nochmals mit Eiswasser gewaschen, danach wird sie mit einer wässrigen Weinsäurelösung extrahiert und die vereinigten Weinsäure-Extrakte werden mit eiskalter Ammoniaklösung zersetzt. Das Rohprodukt kann aus sehr wenig Petroläther oder aus Methanol-Wasser umkristallisiert werden. Es schmilzt dann bei FP = 68°. Die Rohausbeute beträgt nur ca. 30%.

Das beschriebene Carbinol kann auch noch auf andere Weise dargestellt werden:

Man bereitet eine trans-ß-Styrylmagnesiumbromidlösung, nach der weiter unten angegebenen Vorschrift. Zu dieser Lösung fügt man 3 g 1-Phenyl-5-piperidino-pentanon(3)-hydrochlorid, das man vorher getrocknet und fein gepulvert hat. Die Aufarbeitung erfolgt auch hier wieder wie oben beschrieben. Die Ausbeute ist niedriger. Das Produkt schmilzt nach dem Umkristallisieren aus Methanol-Wasser genauso wie das oben erhaltene.

Versuch 12: 1-cis-ß-Styryl-1-ß-phenyläthyl-3-piperidino-propanol(1)

$C_{24}H_{31}ON$ M = 349,5

3,475 g 1-Phenyläthinyl-1-ß-phenyläthyl-3-piperidino-propanol(1) werden wie im nachfolgenden Versuch in 50 ml Methanol p.a. gelöst und an 1,5 g Lindlar-Katalysator bei Zimmertemperatur in einer normalen Hydrierapparatur bis zur Erreichung der Doppelbindungsstufe hydriert. Die Hydrierung wird nach Aufnahme von 240 ml $H_2$ abgebro-

chen. Die filtrierte Methanollösung wird unter den in Versuch 13 angeführten Vorsichtsmassnahmen abgedampft. Es hinterbleibt ein farbloses Öl, das nicht weiter gereinigt werden konnte.

Versuch 13: 1-cis,1-cis-Bis-(ß-Styryl)-3-piperidino-propanol(1)

$C_{24}H_{29}ON$ M = 347,5

3,435 g 1,1-Bis-(phenyläthinyl)-3-piperidino-propanol(1) werden in 50 ml Methanol p.a. gelöst und 1,5 g Palladium-Blei auf Tierkohle (Lindlar's Katalysator) hinzugegeben. Die theoretisch zu erwartende Wasserstoffaufnahme bis zur Erreichung der Doppelbindungsstufe beträgt 484 ml $H_2$. In einer normalen Hydrieranlage mit Schüttelente wird nun bei Zimmertemperatur so lange Wasserstoff eingeleitet, bis 480 ml aufgenommen sind. Die Hydrierung bleibt auch dann nicht auf der Doppelbindungsstufe stehen, wenn zur partiellen Vergiftung des Katalysators 2 Tropfen Chinolin hinzugefügt werden. Die Methanollösung wird auf dem Wasserbad (Temperatur nicht über 30°) im Vakuum abgedampft. Um Umlagerungen vorzubeugen, wird diese Operation zweckmässig in einem verdunkelten Raum durchgeführt. Es hinterbleibt ein schwach gelb gefärbtes Öl, das nicht weiter gereinigt werden konnte, wir fanden kein festes Derivat, das sich ohne Umlagerung hätte herstellen lassen. Pikrat sowohl als auch Styphnat sind Öle.

Die beiden beschriebenen cis-ß-Styrylcarbinole (Vers. 13,14) werden durch Totalhydrierung zumindest in Bezug auf ihre Konstitution identifiziert. Dass es sich um Isomere der weiter unten beschriebenen trans-ß-Styrylcarbinole handelt, geht aus ihren anderen physikalischen Konstanten, so z.B. den UV-Spektren hervor.

Hydrierung an Palladiumoxydhydrat auf Bariumsulfat

| Ungesättigtes Carbinol $\frac{1}{1000}$ Mol | $H_2$-Aufn. ber. ml | $H_2$-Aufn. gef. ml |
|---|---|---|
| 347,5 mg Carbinol aus Vers. 13 | 48,4 | 50 |
| 349,5 mg Carbinol aus Vers. 12 | 24,2 | 23,5 |

Im Beckmann-Spektrographen wurde von 1-cis, 1-cis-Bis-(ß-styryl)-3-piperidino-propanol(1) ein UV-Spektrum aufgenommen, es zeigte ein $\lambda_{max}$ von 245 mμ bei einer Extinction von $\varepsilon$ = 15 000 (in p.a. Methanol).

Versuch 14: 1-trans,1-trans-Bis-(ß-styryl)-3-piperidino-propanol(1)

$C_{24}H_{29}ON$ M = 347,5

trans-ß-Styrylbromid

Man stellt zunächst aus 150 g Zimtsäure und 165 g Brom in Eisessig durch einstündiges Einwirkenlassen eine Lösung von Zimtsäuredibromid her. Durch Eingiessen dieser Lösung in Wasser wird das rohe Zimtsäuredibromid ausgefällt und kann abgesaugt werden. Der scharf abgepresste Filterkuchen wird in so viel 10%iger Natriumcarbonatlösung aufgenommen, bis die Reaktion stark alkalisch ist und der entstehende Brei nicht mehr allzu dickflüssig ist. Dieses Gemisch wird dann einer schnellen wasserdampfdestillation unterworfen. Das trans-ß-Styrylbromid sammelt sich als gelbliches, stark Licht brechendes, nach Hyazinthen riechendes Öl in der Vorlage an. Die Ausbeute beträgt nach dem Rektifizieren ca. 75 % in Bezug auf eingesetzte Zimtsäure.

trans-ß-Styrylmagnesiumbromid

7,5 g Magnesium werden in einem 100 ml Kolben mit 30 ml abs. Äther übergossen. Dann werden 3 ml Äthylbromid und 1 Körnchen Jod hinzugefügt. Wenn die Reaktion kräftig in Gang gekommen ist, wird der über dem Magnesium stehende Äther mit der gebildeten Grignard-Verbindung schnell abgegossen und durch 50 ml abs. Äther ersetzt. Jetzt wird nach Massgabe der Reaktion eine Lösung von 25 g trans-ß-Styrylbromid in 50 ml abs. Äther unter Rückfluss und Rühren hinzugetropft. Nachdem die Zugabe beendet ist, wird noch ca. 1 Stunde auf dem Wasserbad zum Sieden erhitzt und anschliessend 5 g 1-Phenyl-5-piperidino-penten(1)on(3)-hydrochlorid in fein gepulvertem Zustand langsam eingetragen. Das Keton-Grignard-Addukt wird,wie schon oben mehrfach beschrieben,mit eiskalter Ammoniak-Ammonchlorid-Lösung zersetzt, die Ätherlösung gewaschen und mit Weinsäurelösung extrahiert. Die vereinigten Weinsäureextrakte werden mit Eis-Wasser-Ammoniak zerlegt und das zunächst anfallende Rohprodukt aus Petroläther durch partielles Eindunsten gereinigt, FP = 118°. Aus den neutralen Extraktions-Rückständen kann eine nicht unbeträchtliche Menge von trans-trans-1,4-Diphenyl-butadien(1,3) isoliert werden. Die Ausbeuten an Carbinol sind nur sehr gering.

1-trans,1-trans-Bis-(ß-styryl)-3-piperidino-propanol(1)
wird auf andere Weise auch wie folgt hergestellt:

Die nach der obigen Vorschrift hergestellte trans-ß-Styrylmagnesiumbromidlösung wird mit einer solchen von 3 g ß-Piperidino-propionsäureäthylester in 30 ml abs. Äther vereinigt. Auf der Schüttelmaschine wird die Reaktionsmischung 12 Stunden geschüttelt und dann wie oben aufgearbeitet. Die Ausbeuten scheinen bei dieser

Arbeitsweise besser zu sein als bei der oben angegebenen. Der Schmelzpunkt beträgt auch hier nach dem Umkristallisieren FP = 118°

Hydrierung an Palladiumoxydhydrat auf Bariumsulfat

| Ungesättigtes Carbinol $\frac{1}{1000}$ Mol | $H_2$-Aufn. ber. ml | $H_2$-Aufn. gef. ml |
|---|---|---|
| 349,5 mg Carbinol aus Vers. 11 | 24,2 | 23 |
| 347,5 mg Carbinol aus Vers. 14 | 48,4 | 49 |

Die Hydrierung liefert in beiden Fällen reines 1,1-Bis-(ß-phenyläthyl)-3-piperidino-propanol(1) vom FP = 76°.

Im Beckmann-Spektrographen wurde von 1-trans,1-trans-Bis-(ß-styryl)-3-piperidino-propanol(1) ein UV-Spektrum aufgenommen, es zeigte ein $\lambda_{max}$ von 260 mμ bei einer Extinction von $\varepsilon$ = 34000 (in p.a. Methanol).

Versuch 15: Drehung über der Wasserstoffaufnahme bei der Totalhydrierung von (-)-1-trans-ß-Styryl-1-phenyläthinyl-3-piperidino-propanol(1)

345mg (-)-1-trans-ß-Styryl-1-phenyläthinyl-3-piperidino-propanol(1) gelöst in 20 ml Methanol werden unter Zusatz von 500 mg Lindlar-Katalysator bis zur Aufnahme von 10 ml Wasserstoff hydriert. Weitere Proben von je 345 mg bis zur Aufnahme von 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45 und 50 ml Wasserstoff werden ebenso behandelt. Die absoluten Drehungen werden über dem Wasserstoffverbrauch aufgetragen. Es ergibt sich eine maximale Drehung für die Hydrierungsstufe des (-)-1-cis,1-trans-Bis-(ß-styryl)-3-piperidino-propanol(1).

Drehung über der $H_2$-Aufnahme

| Wasserstoffaufnahme (ml) | α abs.(C = 345 mg/20 ml Petroläther |
|---|---|
| 0 | - 0,55 |
| 10 | - 0,8 |
| 15 | - 0,87 |
| 20 | - 1,03 |
| 25 | - 1,15 |
| 30 | - 0,9 |
| 35 | - 0,65 |
| 40 | - 0,5 |
| 45 | - 0,2 |
| 50 | ± 0,0 |

Versuch 16: Halochromie-Erscheinungen

Löst man irgendeines der Carbinole mit mehreren Mehrfachbindungen in Petroläther, und unterschichtet diese Lösung mit konzentrierter Schwefelsäure, so treten rote bis violette Farberscheinungen auf, die nach einiger Zeit in braun bis gelb übergehen.

Versuch 17: Isolysin [57]

Phthalimid

500 g Phthalsäureanhydrid werden mit 500 g Ammoncarbonat zusammen fein gemörsert und in einem hohen Blechgefäss zusammengeschmolzen. Ein zweites Blechgefäss, in dessen Boden das erste eingepasst ist und das mit einem Ventilator von aussen gekühlt wird und oben mit einem Leinentuch verschlossen ist, dient zum Auffangen des bei weiterem Erhitzen der Schmelze absublimierenden Phthalimids. Die Ausbeute beträgt rund 70% a reinem sublimierten Phthalimid.

Phthalimid-Kalium

200 g Phthalimid werden in 4000 ml Äthanol durch Kochen am Rückfluss gelöst. Anschliessend wird eine Lösung von 80 g Ätzkali in 200 ml Methanol hinzugefügt und dann schnell gekühlt und abgesaugt. Das rohe Phthalimid-Kalium wird zweimal mit Methanol, dann mit Aceton und schliesslich mit Äther gewaschen. Die Ausbeute beträgt ca. 85%.

Phthalimidoäthylbromid

720 g Äthylendibromid werden mit 200 g Phthalimid-Kalium ca. 12 Stunden unter Rühren am Rückfluss im Ölbad auf 160-180° erhitzt. Dann wird der grösste Teil des überschüssigen Äthylendibromids unter vermindertem Druck abgezogen, der Rückstand wird mit 500 ml Äthanol vermengt, abgenutscht und mit insgesamt 300 ml Äthanol gewaschen. Das Filtrat wird im Vakuum auf dem Wasserbad eingedampft und der Rückstand dann solange mit Benzin ausgekocht, bis aus der Lösung, die immer wieder gekühlt und abgesaugt wird, keine Kristalle von Phthalimidoäthylbromid mehr herauskommen. Auf diese Weise erhält man nach ca. 10-maligem Wiederholen der Operation in 75%iger Ausbeute ein Phthalimidoäthylbromid vom Schmelzpunkt FP = 82,5°. Die genannte Reinigungsmethode ist der in der Literatur angegebenen überlegen.

Phthalimidoäthylmalonester

9,2g Natrium werden in 100 ml abs. Methanol gelöst und nach dem Erkalten 100 ml Malonester hinzugefügt. Im Vakuum wird unter gelindem Erwärmen auf dem Wasserbad das Methanol abgezogen und anschließend zur vollständigen Vertreibung 5-mal mit je 30 ml abs. Dioxan nachgezogen. Zu dem schließlich verbleibenden Rückstand werden 150ml Dioxan

gegeben. Innerhalb von 4 Stunden tropft man nun zu der auf dem wasserbad am Rückfluss siedenden Dioxanlösung eine solche von 100 g Phthalimidoäthylbromid in 100 ml Dioxan. Nach Zugabe des letzten Tropfens wird noch eine Stunde gekocht und dann das Dioxan auf dem Wasserbad im Vakuum abdestilliert, der Rückstand wird mit Äther versetzt und mit Wasser gewaschen. Die Ätherlösung wird mit geglühtem Natriumsulfat getrocknet, der Äther abdestilliert und das zurückbleibende Öl an der Ölpumpe fraktioniert destilliert, $KP_{0,1} = 192^{\circ}$. Das Destillat erstarrt und zeigt dann einen Schmelzpunkt von FP = $45^{\circ}$. Die Ausbeute ist schwankend und kann bei Verwendung eines höheren Vakuums wesentlich erhöht werden, sie beträgt ca. 30 - 60%.

Bis-(phthalimidoäthyl)-malonester

Die auf die erhaltene Menge reinen Phthalimidoäthyl-malonester berechnete Menge Natrium wird in Methanol gelöst und nach Erkalten der Phthalimidoäthylmalonester eingetragen. Das abs. Methanol wird, wie oben beschrieben, durch Dioxan verdrängt und schliesslich innerhalb von 2 Stunden eine Lösung der berechneten Menge Phthalimidoäthylbromid, so wie einen 20%igen Überschuss in abs. Dioxan, zu der auf dem wasserbad unter Rühren auf ca. $50^{\circ}$ erwärmten Lösung des Phthalimidoäthyl-natriummalonesters getropft. Das Dioxan wird anschliessend im Vakuum abdestilliert und der Rückstand mit Wasser kräftig durchgeschüttelt. Das zähe braune Öl wird in Alkohol aufgenommen. Der Bis-(phthalimidoäthyl)-malonester scheidet sich als fast farblose Kristallmasse ab. Aus der Mutterlauge lässt sich durch Einengen eine zweite Kristallfraktion gewinnen. Die Ausbeute beträgt ca. 50%.

Isolysindihydrochlorid

5 g Bis-(phthalimidoäthyl)-malonester werden zusammen mit 25 ml konzentrierter Salzsäure in ein Bombenrohr eingeschlossen und 4 Stunden auf 160° erhitzt. Beim Öffnen des Bombenrohres nach dem Erkalten entweicht $CO_2$ und Äthylchlorid unter starkem Druck. Die Rohre müssen deswegen vor dem Öffnen in einem Eis-Kochsalz-Bad gekühlt werden. Der erhaltene Kristallbrei wird auf einer Glasfilternutsche $G_4$ abgesaugt und mit wenig kaltem Wasser gewaschen. Das Filtrat wird im Vakuum eingeengt und mit Wasser mehrmals nachgezogen. Schliesslich wird noch einmal mit Alkohol nachgezogen, dann ausgeäthert und die letzten Rest von Lösungsmittel an der Ölpumpe entfernt. Das Isolysindihydrochlorid ist stark hygroskopisch, Aufbewahrung unter $P_2O_5$ ist zweckmässig. Die Ausbeute ist fast quantitativ.

Isolysin

Die wässrige Lösung des Isolysindihydrochlorids wird mit frisch gefälltem alkalifreien Silberoxyd unter kräftigem Schütteln so lange versetzt, bis schwarzes Silberoxyd im Überschuss vorhanden ist. Dann wird filtriert und der Filterrückstand mit destilliertem Wasser gewaschen. In das Filtrat wird eine halbe Stunde lang $H_2S$ eingeleitet und abermals filtriert. Die silberhaltigen Filterrückstände werden vereinigt und zur Silberrückgewinnung aufgearbeitet. Das Filtrat wird im Vakuum abgezogen und die letzten Wasserspuren durch Trocknen mit $P_2O_5$ im Exsiccator entfernt. Ein anderes Verfahren besteht darin, die Lösung des Hydrochlorids über eine Säule des Ionenaustauschers 3 der Firma Merck zu geben. Die freie Diaminosäure ist glasig amorph, reagiert in wässriger Lösung stark basisch,

zeigt Reaktionen mit vic-Triacetylbenzol, o-Diacetylbenzol und Diacetylcyclohexen charakteristische Färbungen, die sich geringfügig von denen des Lysins unterscheiden. Im Chromatogramm erweist sich die Substanz als einheitlich und vom Lysin in Bezug auf den $R_f$-Wert kaum zu unterscheiden.

Versuch 18: Benzoyläthylenimin [52]

4,2 g Äthylenimin werden in 50 ml Benzol gelöst (Abzug, Gasmaske, Filter K) und 10,1 g Triäthylamin hinzugefügt. Dann wird unter starker Kühlung und kräftigem Rühren 14 g Benzoylchlorid eingetropft und über Nacht im Eisschrank stehen gelassen. Es wird scharf abgesaugt, mit wenig kaltem Benzol gewaschen und dann das Benzol im Ölpumpen-Vakuum bei Zimmertemperatur abgezogen. Arbeitet man statt in Benzol in abs. Dioxan, so vereinfacht sich die Aufarbeitung so, dass man die Reaktionslösung einfach in Wasser giesst und das ausfallende Öl abtrennt. Man kann auch von vornherein in Äther arbeiten. Das rohe Benzoyläthylenimin erstarrt um $0^\circ$ und wird ungereinigt weiter umgesetzt.

Benzoylaminoäthylbromid

Das oben erhaltene Produkt oder aber auch die filtrierte Dioxanlösung wird tropfenweise in eine ca. 30%ige HBr unter guter Kühlung und Rühren eingetragen, anschliessend wird abgesaugt und der Rückstand aus wässrigem Athanol umkristallisiert. Schmelzpunkt FP = 103 - $105^\circ$. Wir nahmen auf diese Weise auch Gehaltsbestimmungen des rohen Benzoyläthylenimins vor.

Benzoylaminoäthylbromid und Natriummalonester

Wie oben beim Phthalimidoäthylmalonester beschrieben, wird eine Lösung von Natriummalonester in Dioxan bereitet und mit einer

Lösung der berechneten Menge Benzoylaminoäthylbromid in abs. Dioxan versetzt und auf dem Wasserbad am Rückfluss erhitzt. Der gesuchte Benzoylaminomalonester entstand jedoch nicht, sondern es bildete sich 2-Phenyloxazolin [58].

Benzoyläthylenimin und Malonester

Man vermengt Benzoyläthylenimin mit Malonester im Überschuss und lässt 5 Wochen bei Zimmertemperatur in einer verschlossenen Flasche stehen. Im Ölpumpenvakuum wird der überschüssige Malonester abgezogen und der Rückstand mit Benzin ausgekocht. Aus der Benzinlösung kristallisiert in langen weissen verfilzten Nadeln ein Produkt vom Schmelzpunkt FP = 68° aus. Die Analyse stimmt auf Benzoylaminoäthylmalonester.

$C_{16}H_{21}O_5N$ M = 307,3

| | | |
|---|---|---|
| $C_{ber.}$: 62,2 % | $H_{ber.}$: 6,85% | $N_{ber.}$: 4,55% |
| $C_{gef.}$: 62,7 % | $H_{gef.}$: 6,9 % | $N_{gef.}$: 4,6 % |

Versuch 19: Dinitrophenylcinnamoylaminoäthylbromid

Die berechnete Menge des nach der weiter unten beschriebenen Synthese dargestellten Dinitrophenylzimtsäurechlorides wird zu einer benzolischen Lösung von Äthylenimin und Triäthylamin, wie oben unter Benzoyläthylenimin beschrieben, hinzugegeben. Die Benzollösung wird filtriert und mit fein gestossenem Eis und 30%iger HBr geschüttelt. Die abgetrennte organische Phase wird abgezogen und das Dinitrophenylcinnamoylaminoäthylbromid aus Essigester-retroläther umkristallisiert, FP = 163 - 165°.

Dinitrophenylcinnamoylaminoäthylbromid und Natriummalonester

Bei Umsetzung von Dinitrophenylcinnamoylaminoäthylbromid mit Natriummalonester völlig analog zu der Umsetzung von Benzoylaminoäthylbromid mit Natriummalonester, erhält man wiederum ein Oxazolinderivat, das in schönen gelben Kristallen vom Schmelzpunkt FP = 168° anfällt. Die Analyse für das 2-(1-p-Nitrophenyl-2-m-nitrophenyl-äthenyl(1))-oxazolin zeigt folgendes Ergebnis:

$C_{17}H_{13}N_3O_5$ M = 339,3

| | | |
|---|---|---|
| $C_{ber.}$: 60,0% | $H_{ber.}$: 3,84% | $N_{ber.}$: 12,4% |
| $C_{gef.}$: 59,7% | $H_{gef.}$: 3,9 % | $N_{gef.}$: 12,4% |

Versuch 20: Dinitrophenylzimtsäuren und ihre Chloride [54]

Zur Darstellung eines Gemisches von cis- und trans-(3,4')-Dinitro-α-phenylzimtsäure bedient man sich der nachfolgenden Synthesen.

p-Nitrophenylessigsäure

100 g Phenylessigsäure werden in 400 ml konzentrierter $H_2SO_4$ gelöst und bei 0° unter Rühren ein Gemisch von 100 ml konzentrierter $H_2SO_4$ und 36 ml $HNO_3$ (d = 1,52) hinzugetropft. Nach 6-stündigem Stehen im Eisschrank wird auf 2 kg Eis gegossen und mehrfach aus Wasser umkristallisiert. Verunreinigungen sind leichter und schwerer löslich, als die reine, fast farblose p-Nitrophenylessigsäure vom Schmelzpunkt FP = 152°. Umständlicher ist der Weg über das Nitril der p-Nitrophenylessigsäure, er führt jedoch zu einem reineren Produkt (wir legten grossen Wert auf die Abwesenheit von höher nitrierten Säuren, die sich im Fluoreszenz-Spektrum unangenehm bemerkbar gemacht hätten).

p-Nitrophenylessigsäure über p-Nitrophenylacetonitril

50 g Natriumcyanid werden in 45 ml Wasser gelöst und in einem Kolben unter Rühren am Rückfluss auf dem Wasserbad erhitzt und innerhalb einer Stunde 100 g Benzylchlorid eingetropft. Anschliessend wird noch 5 Stunden unter Rühren erhitzt, schliesslich kühlt man ab und trennt im Scheidetrichter. Fraktionierung der organischen Phase liefert das Benzylcyanid vom Kochpunkt $KP_{10}$ = 120° in 75%iger Ausbeute.

100 g des gereinigten Benzylcyanides werden innerhalb einer Stunde in ein Gemisch von 275 ml konzentrierter $H_2SO_4$ und 275 ml $HNO_3$ (d = 1,42) unter Rühren und guter Kühlung so eingetragen, dass die Temperatur nicht über 10° steigt. Anschliessend wird noch eine Stunde bei 0 - 5° gerührt und dann auf 1200 g gestossenes Eis gegossen. Der entstehende Kristallbrei wird abgesaugt, auf dem Tonteller abgepresst, auf der Nutsche mit wenig eiskaltem wässrigen Alkohol gewaschen und aus Alkohol umkristallisiert, FP = 116°. Durch Verseifung des Nitrils mit der 10-fachen Menge konzentrierter HCl (1/2-stündiges Kochen, Abkühlen, Absaugen, mit Eiswasser Waschen) erhält man nach dem Umkristallisieren aus Wasser farblose hochreine p-Nitrophenylessigsäure.

Gemisch der cis- und trans-(3,4')-Dinitro-α-phenylzimtsäure

27 g längere Zeit bei 120° getrocknetes Natrium-p-nitrophenylacetat werden mit 22g m-Nitrobenzaldehyd in 100 ml Acetanhydrid unter Zusatz von 4 g geschmolzenem Zinkchlorid als Katalysator 20 Stunden auf 90° erhitzt, dann wird die Reaktionsmischung in 600 ml Wasser gegossen, 25 ml konzentrierte Salzsäure hinzugesetzt und zur vollständigen Hydrolyse erwärmt. Nach dem Erkalten wird abgesaugt und

der Nutschenrückstand, wie unten beschrieben, aufgearbeitet;

oder:

23 g p-Nitrophenylessigsäure werden mit 30 ml Acetanhydrid, 20 g m-Nitrobenzaldehyd und 16 ml Triäthylamin bei Zimmertemperatur 3 Tage stehen gelassen, oder auch 5 Stunden auf dem Wasserbad erhitzt. Durch Zusatz von Wasser wird das überschüssige Acetanhydrid zerstört, und durch Zugabe von weiteren 500 ml Wasser und 25 ml konzentrierter HCl ein zähes gelbes Produkt ausgefällt, das die beiden Säuren enthält und wie unten beschrieben aufgearbeitet wird;

oder:

5 g p-Nitrobenzylcyanid werden in wenig Alkohol gelöst, und mit 4,5 g m-Nitrobenzaldehyd versetzt. Zu der Lösung wird eine alkoholische Natrium-Alkoholat-Lösung tropfenweise hinzugesetzt, bis eine bleibende Blaufärbung auftritt. Die Lösung wird mit einem Glasstab umgerührt, erwärmt sich allmählich von selbst und erstarrt schließlich. Dann wird abgesaugt und mit wenig mit HCl angesäuertem Alkohol gewaschen. Aus Eisessig umkristallisiert, erhält man das (3,4')-Dinitro-α-phenylzimtsäurenitril vom FP = 199 - 200°. Das Nitril wird durch 3-tägiges Erhitzen in einem Gemisch von $H_2SO_4$, Eisessig, Wasser im Verhältnis 1:1:1 verseift. Nach dieser Zeit wird das Reaktionsgemisch in Wasser gegossen, filtriert und wie anschliessend beschrieben aufgearbeitet.

Trennung des Gemisches der rohen cis- und trans-(3,4')-Dinitro-α-phenylzimtsäure

Bei allen oben beschriebenen Darstellungen erhält man ein halbfestes manchmal erstarrendes gelbes Produkt. Es wird mit Bicarbonatlösung ausgekocht und über Glaswolle filtriert. In die heisse Lösung wird

Eisessig eingetropft bis zu schwach sauren Reaktion. Es fällt die trans-Säure vermischt mit dem Natriumsalz der cis-Säure aus. Nach dem Abkühlen wird abgesaugt und der Filterrückstand mit Essigester im Soxhlet extrahiert. Die trans-Säure geht in den Essigester und wird so vom cis-Salz abgetrennt. Das cis-Salz wird in verdünnter HCl aufgenommen und die ausfallende cis-Säure abgesaugt und mit der aus der ersten Mutterlauge durch Zusatz von HCl ausgefällten cis-Säure vereinigt und aus Eisessig umkristallisiert. Die Ausbeuten und das Verhältnis der beiden geometrischen Isomeren zueinander sind sehr stark unterschiedlich; sie liegen zwischen 30 und 55%. Die Schmelzpunkte der reinen Säuren sind:

trans-(3,4')-Dinitro-α-phenylzimtsäure FP = 223°
cis-(3,4')-Dinitro-α-phenylzimtsäure FP = 205°

Eine andere Trennung der Säuren ist möglich durch Säulenchromatographie an Perlonpulver. Diese Methode ist jedoch weniger brauchbar als die angegebene. Die Natriumsalze der beiden Säuren unterscheiden sich in ihren Fluoreszenzfarben im UV-Licht.

| Na-Salz der trans Säure | Na-Salz der cis-Säure |
|---|---|
| braunrote Fluoreszenz | kanariengelbe Fluoreszenz |

Darstellung der Säurechloride der cis- und trans-(3,4')-α-phenylzimtsäure [59]

Wegen der schlechten Löslichkeit der Säuren im Benzol, Toluol, Xylol, Benzin, Cyclohexan, Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff, Nitrobenzol wurde zunächst mit einem Überschuss durch mehrfache Destillation über Leinöl und anschliessende Fraktionierung im Vakuum gereinigten Thionylchlorids erhitzt. Die trans-Säure setzt sich dabei sehr schwer um, liefert jedoch nach mehrstündigem Er-

hitzen in guter Ausbeute ein reines trans-Chlorid. Die cis-Säure wird schneller chloriert, liefert jedoch auf diese Weise ein Gemisch aus cis- und trans-Säurechlorid. Man kann dieses Gemisch aus Benzol-Petroläther fraktioniert kristallisieren. Das cis-Säurechlorid ist hierbei die leichter lösliche Komponente. Besser kommt man zu einem fast reinen cis-Säurechlorid auf folgende Weise:

7 g cis-Säure werden mit 50 ml abs. Dioxan übergossen und durch leichtes Erwärmen in Lösung gebracht. Zu der anschliessend stark gekühlten Lösung gibt man ein ebenfalls gekühltes Gemisch von 50 ml abs. Dioxan und 25 g Thionylchlorid. Man lässt über Nacht im Dunkeln bei Zimmertemperatur stehen und zieht am nächsten Tag das Dioxan, sowie überschüssiges Thionylchlorid bei Zimmertemperatur im Vakuum ab. Das erhaltene rohe cis-Säurechlorid wird aus Benzol-Petroläther umkristallisiert.

| | |
|---|---|
| trans-(3,4')-Dinitro-α-phenylzimtsäurechlorid | FP = 118-119° farblose Nadeln |
| cis-(3,4')-Dinitro-α-phenylzimtsäurechlorid | FP = 135-136° gelbliche Tafeln |

Versuch 21: Aldehyd-diacylate [55]

Versuchte Darstellung eines cis-trans-(3,4')-Dinitro-α-phenylzimtsäureanhydrides

K- oder Na-Salz der cis-Säure und trans-Säurechlorid

Die Darstellung der Salze (Na- oder K-) erfolgt zweckmässig so, dass man die Säure in abs. Dioxan unter Zusatz einer Spur Indikator löst und die äquivalente Menge alkoholischer Lauge hinzugibt. Es wird abgesaugt und mit Dioxan und dann Äther gewaschen. Das Salz wird in abs. Dioxan aufgeschlämmt und die äquivalente Menge des

Säurechlorids hinzugesetzt. Dann kocht man 10 Stunden am Rückfluss und zieht dann das Dioxan ab. Der Rückstand wird mit Xylol ausgekocht. Es gelang nicht, auf diese Weise ein cis-trans-Anhydrid zu erhalten. Es fiel lediglich ein trans-trans-Anhydrid an;
oder:

trans-Säurechlorid, Triäthylamin und cis-Säure

332 mg trans-Säurechlorid werden in 5 ml abs. Dioxan gelöst, 100 mg Triäthylamin und schliesslich 314 mg cis-Säure hinzugefügt und unter peinlichstem Ausschluss von Feuchtigkeit 2 Tage im Dunkeln stehen gelassen. Das Dioxan wird vorsichtig abgedampft und der Rückstand mit Xylol ausgekocht. Auch hier erhielten wir kein cis-trans-Anhydrid, sondern Gemische aus trans-Anhydrid und cis- und trans-Säure.

Versuchte Darstellung von α-Chlorestern aus Benzaldehyd, sowie Chloral und Säurechloriden

Aquimolekulare Mischungen von Benzaldehyd oder Chloral und unseren Säurechloriden werden einige Tage bis Wochen in Äther unter Zusatz von wasserfreiem Zinkchlorid (katalytische Mengen) stehen gelassen. Es konnten nur halogenfreie Produkte isoliert werden. Wahrscheinlich trans-Säure im Gemisch mit ihrem Anhydrid.

2.)IR-Spektren

Die vorliegenden Spektren wurden in einem Leitz-IR-Spektrographen mit NaCl Prisma als KBr-Pressling aufgenommen.

(1) 1,1-Bis-(phenyläthinyl)-äthanol(1)

(2) 1-trans-ß-Styryl-1-phenyläthinyl-äthanol(1)

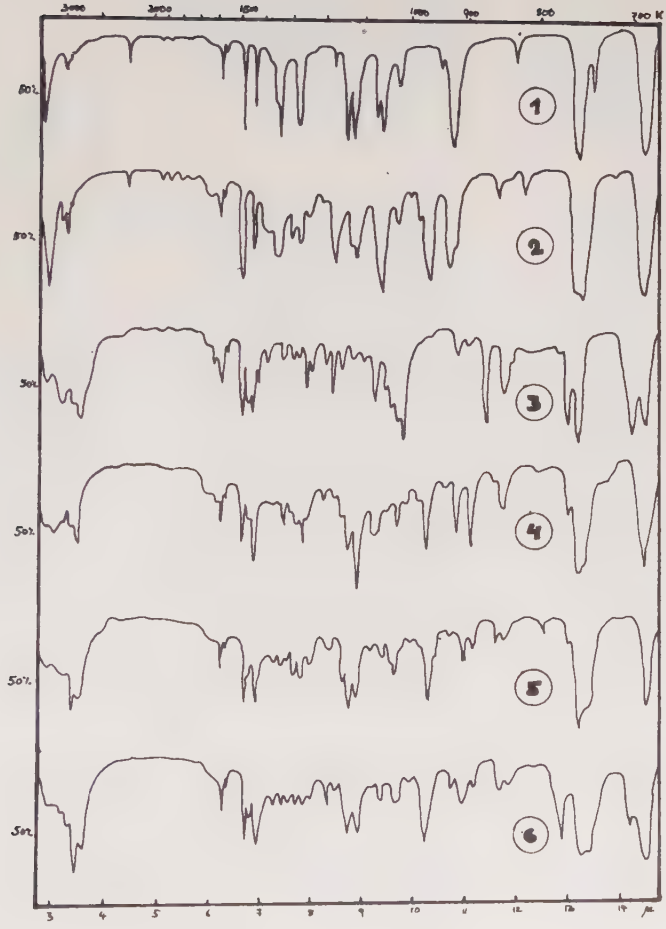
(3) 1-trans-ß-Styryl-1-phenyläthinyl-3-dimethylamino-propanol(1)

(4) 1-trans-ß-Styryl-1-phenyläthinyl-3-morpholino-propanol(1)

(5) 1-trans-ß-Styryl-1-phenyläthinyl-3-piperidino-propanol(1)

(6) 1-trans,1-cis-Bis-(ß-styryl)-3-piperidino-propanol(1)

IR - Spektren


3000
2000
1500
1000
900
800
700 K
80%
80%
30%
50%
50%
50%
1
2
3
4
5
6
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
µm

## D. LITERATURVERZEICHNIS


| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 1.) R.Riemschneider | Vortrag vor der Math.-nat. Fakultät der Universität Berlin am 28.2.1948 | | | | |
| | Vortrag auf dem XIV. internationalen Kongress für reine und angewandte Chemie am 26.7.1955, Referatenband S.28 | | | | |
| R.Riemschneider u. Mitarbb. | Ber. dtsch. chem. Ges. | 89, | 155 | (1956) | |
| | | 89, | 2713 | (1956) | |
| | Mh. Chem. | 88, | 1099 | (1957) | |
| | | 90, | 518 | (1959) | |
| 2.) H.A. Staab | Einführung in die theoretische organische Chemie, Verlag Chemie (Weinheim 1959) | | 225 ff. | | |
| 3.) W. Kuhn | in K. Freudenberg, Stereochemie, Verlag Franz Deuticke (Leipzig und Wien 1933) | | 316 ff. | | |
| | s.a. Zeitschrift Elektrochem. | 62, | 28 | | |
| | Angew. Chem. | 68, | 93 | (1956) | |
| 4.) H.A. Staab | Einführung in die theoretische organische Chemie, Verlag Chemie (Weinheim 1959) | | 292 ff. | | |
| W. Klyne | Progress in Stereochemistry, Verlag Butterworths Scientific Publications (London 1954) a.a.O. weitere. | | 126 ff. | | |
| 5.) W. Kuhn | in K. Freudenberg Stereochemie, Verlag Franz Deuticke (Leipzig und Wien 1933) | | 403 f.<br>411 f.<br>418 f. | | |
| J. Kenyon u. Mitarbb. | J. Chem. Soc. | 99, | 45 | (1911) | |
| | | 127, | 1169 | (1925) | |
| | | | 1094 | (1925) | |
| B. Cohen | J. Chem. Soc. | 113, | 57 | (1918) | |
| W. Stewart | J. Chem. Soc. | 91, | 199 | (1907) | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| H. Rupe | Liebigs Ann. | 327, | 157 | (1903) |
| | | 369, | 311 | (1909) |
| | | 373, | 121 | (1910) |
| | | 395, | 87 | (1913) |
| | | 398, | 372 | (1913) |
| | | 436, | 184 | (1920) |
| | | 440, | 215 | (1924) |
| | | 442, | 61/74 | (1925) |
| | | 402, | 149 | (1914) |
| T.P. Hilditch | J. Chem. Soc. | 93, | 1<br>700<br>1388 | (1908) |
| | | 99, | 218<br>224 | (1911) |
| A. Haller | Compt. rend. | 136, | 788<br>1222<br>1613 | (1903) |
| O. Forster | J. Chem. Soc. | 95, | 942 | (1909) |
| J. Lewkowitsch | Ber.dtsch.chem.Ges. | 16, | 1570 | (1883) |
| M. Fileti | Gazz.chim.Ital.(2) | 22, | 397<br>402 | (1892) |
| P.F. Frankland u. Mitarbb. | J. Chem. Soc. | 99, | 2325 | (1911) |
| | | 85, | 1571 | (1904) |
| | | 89, | 1854 | (1906) |
| | | 101, | 654 | (1912) |
| M. Betti | Gazz.chim.Ital. | 53, | 417 | (1923) |
| P. Walden | Ber.dtsch.chem.Ges. | 38, | 359 | (1905) |
| | Ztschr.phys.Chem. | 20, | 569 | (1896) |
| A. Klages | Ber.dtsch.chem.Ges. | 37, | 649 | (1904) |
| | | 38, | 2312 | (1905) |
| | | 39, | 1938 | (1906) |
| 6.) W. Kuhn | in K. Freudenberg Stereochemie, Verlag Franz Deuticke (Leipzig und Wien 1933) | | 400 ff. | |
| 7.) W. Theilhacker | in Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie | 4,2, | 511 ff. | |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 8.) | . Beilstein | Handb.d.org.Chem. | H7, | 693<br>708 | |
| | H. Rupe und R. Rinderknecht | Liebigs Ann. | 442, | 61 | (1925) |
| 9.) | M. Jachmann, F.C. Nachod u. S. Arcker | J.Am.chem.Soc. | 72, | 716 | (1950) |
| | D.W. Adamson u. Mitarbb. | J. Chem. Soc. | | 52 | (1951) |
| 10.) | H.A. Staab | Einführung in die theoretische organische Chemie, Verlag Chemie (Weinheim 1959) | | 553 f. | |
| | G.B.Kistiakowski u.W.R. Smith | J.Am.chem.Soc. | 56, | 638 | (1934) |
| | | | 57, | 269 | (1935) |
| | | | 58, | 2428 | (1936) |
| | M. Calvin, H.W. Alter | J.chem.Phys. | 19, | 768 | (1951) |
| | J.L. Mayle, W. Shand u. H. Eyving | J.Am.chem.Soc. | 63, | 677 | (1941) |
| | J.E. Douglas, B.S.Rabinowitsch u.F.S. Looney | J.chem.Phys. | 23, | 315 | (1955) |
| | D.Schulte-Frohlinde | Liebigs Ann. | 612, | 138 | (1958) |
| 11.) | H. Vorländer | Liebigs Ann. | 294, | 275 | |
| | W. Lawson, W.H. Perkin, R. Robinson | J.chem.Soc. | 125, | 636 | (1924) |
| | . Beilstein | Handb.d.org.Chem. | H7, | 364 | |
| | | | EI7, | 192 | |
| | | | EII7, | 287 | |
| | N.L. Drake u. P. Allen | in Organic Syntheses (New York 1923) Übersetzung von R. Asmus, Verlag Vieweg u. Sohn (Braunschweig 1937) | Vol.III, | 17 | |
| | | | Coll. Vol.1, | 69 | |
| | L. Claisen u. Mitarbb. | Liebigs Ann. | 223, | 139 | (1884) |
| | | Ber.dtsch.chem.Ges. | 14, | 2468 | (1881) |
| | A. Lewinsonn | Perfumary Essential Oil Record | 15, | 118 | (1924) |
| | | Ref.CA. | 18, | 2222 | (1924) |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 12.) | M.T. Bogart u. D. Davidson | J.Am.chem.Soc. | 54, | 334 | (1932) |
| | E.N. Eccot, R.P. Lindstead | J.Am.chem.Soc. | | 905 | (1930) |
| 13.) | R.E. Lutz u. C.R. Bauer, R.H. Jordan | J.Am.chem.Soc. | 72, | 4300 | (1950) |
| 14.) | C. Mannich u. M. Schütz | Arch.Pharmaz. | 265, | 684 | (1927) |
| | | Ref.Chem.Zentr. | 1928 I, | 1291 | |
| | C. Mannich u. R. Curtaz | Arch.Pharmaz. | 264, | 741 | (1926) |
| | | Ref.Chem.Zentr. | 1927 I, | 1022 | |
| | S.W. Pelletier | J.Am.chem.Soc. | 74, | 272 | (1952) |
| | H.B. Nisbet u. Mitarbb. | J.chem.Soc. | | 839 | (1933) |
| | | | | 1237 | (1938) |
| 15.) | F.F. Blicke | in Organic Reactions, Verlag J. Wiley, Inc. (New York 1947) | Vol.I | 303 f. 329 | |
| 16.) | F.F. Blicke | in Organic Reactions, Verlag J. Wiley, Inc. (New York 1947) | Vol.1 | 318 | |
| | J.van de Kamp u. E. Mosettig | J.Am.chem.Soc. | 58, | 1568 | (1936) |
| 17.) | E.M. Fry | J.org.Chem. | 10, | 259 | (1945) |
| | S. Wintstein u. Mitarbb. | J.org.Chem. | 11, | 215 | (1946) |
| | J.J. Denton u. Mitarbb. | J.Am.chem.Soc. | 71, | 2048 | (1949) |
| | | | 72, | 3792 | (1950) |
| | M. Senkus | J.Am.chem.Soc. | 72, | 2069 | (1950) |
| 18.) | I. Jotsitsch | J.Russ.Phys.Chem.Soc. | 34, | 101 241 | (1902) |
| | | Bull.Soc.chim. (3) | 28, | 922 | (1902) |
| | | | 30, | 209 | (1903) |
| | J.W. Kroeger, J.A. Nieuwland | J.Am.chem.Soc. | 58 | 1861 | (1936) |
| | E.P. Kohler u. M. Reimer | Amer.chem.J. | 33, | 333 | (1905) |
| | | Ref.Chem.Zentr. | 1905I, | 1392 | |

19.) M.S. Karrash u. O. Reinmuth — Grignard-Reactions of Nonmetallic Substances, Verlag Prenctice Hall (New York 1954) a.a.O. weitere — 209 f. 206 f. 224 ff.

20.) J.N. Shcnukina u. J.A. Rubtsow — J.Gen.Chem. — 18, 1645 (1948)
Ref.CA. — 43, 2570

21.) J.J. Denton u. Mitarbb. — Antispasmodics I - VII
I J.Am.Chem.Soc. — 71, 2048 (1949)
II J.Am.Chem.Soc. — 71, 2050
III J.Am.Chem.Soc. — 2053
IV J.Am.Chem.Soc. — 2054
V J.Am.Chem.Soc. — 72, 3279 (1950)
VII J.Am.Chem.Soc. — 3795

22.) Earl C.Spaeth, T.A.Geissmann, T.L. Jacobs — J.org.Chem. — 11 399 (1946)
R.H. Wiley u. H. Adking — J.Am.Chem.Soc. — 60, 914 (1938)

23.) E.P.Kohler, J.F.Stone u. R.C.Fuson — J.Am.Chem.Soc. — 49 3181 (1927)
E.P.Kohler u. M.K. Richtmeyer — J.Am.Chem.Soc. — 52, 3736 (1930)

24.) Earl C. Spaeth, T.A.Geissmann, T.L.Jacobs — J.org.Chem. — 11, 399 (1946)

25.) H.Hellmann u. G.Opitz — Angew.Chem. — 68, 265 (1956)

26.) C.H.Weizmann, E.Bergmann — J.Chem.Soc. — 401 (1936)

27.) E.R.H.Jones u. J.T.McCombia — J.Chem.Soc. — 733 (1942)
261 (1943)

28.) O.Wichterle — Allgemeine organische Chemie, Akademie Verlag (Berlin 1959) — 346f. 388f. 667

29.) K.H.Meyer u. K.Schuster — Ber.dtsch.chem.Ges. 55, 821 (1922)

K.Heß u. W.Weltzien — Ber.dtsch.chem.Ges. 54, 2518 (1921)

M.Badosche — Bull.Soc.chim. 43, 337 (1928)

30.) N.Hagahira u. J.Hirao — Men.Inst.Sci.Ind.Research Osaka Univ. 7, 133 (1950)

Ref.C.A. 45, 8997

C.H.Mouren, C.H.Dufraisse, C.McKall — Bull.Soc.chim. 33, 934 (1923)

A.W.Johnson — The Chemistry of the acetylenic compounds Verlag J.E. Arnold (London 1945)

G.F.Hennion u. B.R.Fleck — J.Am.Chem.Soc. 77, 3253 (1955)

W.Chodkiewicz, P.Cadiot u. A.Willemart — Compt.rend. 250, 151 (1960)

31.) M.N.Shchukina u. J.A.Rubtsow — J.Gen.Chem. 18, 1645 (1948)

Ref.C.A. 43, 2570 (1949)

32.) H.Burton u. C.K.Ingold — J.chem.Soc. 904 1650 (1928)

33.) J.P.Long, F.P.Luduena, B.F.Fullar u. A.M.Lands — J.Pharmacol Exptl. Therap. 117, 29 (1956)

Ref.C.A. 50, 13276h

D.W.Adamson, W.M.Duffin — Brit.Pat. 750 156 (1956)

Ref.C.A. 51, 2880d

Ytaka Kasuya, — Yakugaku Zasski 78, 551 (1958)

Ref.C.A. 52, 17196h

A.W.Ruddy, T.J.Becker — USA-Patent 2 837 525 (1958)

Ref.C.A. 52, 20205d

| | | | |
|---|---|---|---|
| 34.) | O.Wichterle | Allgemeine organische Chemie, Akademie-Verlag (Berlin 1959) | 728 |
| | W.Mückel | Theoretische Grundlagen der organischen Chemie, Akademische Verlagsgesellschaft (Leipzip 1949) | I, 576ff. |
| | G.Schiller | in Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Verlag Georg Thieme (Stuttgart 1955) | 4,2, 291f. |
| 35.) | K.N.Campbell u. B.K.Campbell | Chem.Rev. | 31, 77 (1942) |
| | A.W.Johnson | The Chemistry of the acetylenic compounds, Verlag J.E. Armold (London 1946) | |
| | C.Paal | Ber.dtsch.chem.Ges. | 42,3930 (1909) |
| | A.Farkas u. L.Farkas | Trans Faraday Soc. | 33, 837 (1931) |
| | R.P.Lindstead, W.E.Doerig, S.B.Davies, P.Levine u. R.R.Whetstone | J.Am.Chem.Soc. | 64,1985 (1942) |
| | K.N.Campbell, E.E.Young | J.Am.Chem.Soc. | 65, 965 (1943) |
| | G.Dupont | Bull.Soc.chim.(5) | 3,1030 (1936) |
| | K.N.Campbell, L.T.Eby | J.Am.Chem.Soc. | 63, 216 2683 (1941) |
| | K.Ahmad, F.H.Bumpus, F.M.Strong | J.Am.Chem.Soc. | 70,3391 (1948) |
| | M.Bourguel, J.Yoon | Compt.rend. | 182, 224 (1926) |
| | | Bull.Soc.chim. (4) | 45,1067 (1929) |
| | C.Keller, A.Schwarz | Ber.dtsch.chem.Ges. | 45,1959 (1912) |
| | G.Schiller | in Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Verlag Georg Thieme (Stuttgart 1955) | 4,2, 291f. |
| 36.) | W.Mückel | Theoretische Grundlagen der organischen Chemie, Akademische Verlangsgesellschaft (Leipzig 1949) | I, 577f. |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 37.) | E.Ott u. R.Schröter | Ber.dtsch.chem.Ges. | 60, | 624 | (1927) |
| | | | 61, | 2119 2124 | (1928) |
| 38.) | O.Wichterle | Allgemeine organische Chemie, Akademie Verlag (Berlin 1959) | | 729 | |
| 39.) | F.Klages | Lehrbuch der organischen Chemie, Verlag Walter de Gruyter (Berlin 1954) | II, | 321 | |
| 40.) | H.Lindlar | (Fa.Hoffmann-La Roche u. Co. AG., Basel) Österr.Patent Nr. 168 606 | | | |
| | | Helv.chim.Acta | 35,I, | 446 | (1952) |
| | O.Isler u. Mitarbb. | Helv.chim.Acta | 32,II, | 489 | (1949) |
| | | Chem.and Eng.News | 29, | 3962 | (1951) |
| | H.H.Inhoffen, F.Bonlmann u.Mitarbb. | Liebigs Ann. | 570, | 54 | (1950) |
| | | | 571, | 75 | (1951) |
| | | | 569, | 245 | (1950) |
| | A.Butenandt, E.Hecker, H.G.Zachau | Ber.dtsch.chem.Ges. | 88, | 1185 | (1955) |
| | G.Schiller | in Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Verlag Georg Thieme (Stuttgart 1955) | 4,2, | 291f. | |
| 41.) | R.Philippi u. S.Galter | Mh.Chem. | 51, | 253 | (1929) |
| | D.W.Adamson | J.Chem.Soc. | Suppl. I, | 144 | (1949) |
| 42.) | E.Manegold u. F.Peters | Kolloid-Z. | 85, | 310 | (1938) |
| | R.Köppen | Angew.Chem. | 68, | 152 | (1956) |
| | R.Kuhn u. H.J.Haas | Angew.Chem. | 67, | 785 | (1955) |
| 43.) | F.Bohlmann | Ber.dtsch.chem.Ges. | 85, | 1144 | (1952) |
| | H.Lund | Kem.Maanedsbl. nord. Handelsbl. kem. Ind. | 17, | 161c | (1936) |
| | | Ref.Chem.Zentr. | 1937 I, | 3480 | |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 44.) | A.S.Curry u.H.Powell | Nature | 173, | 1143 | (1954) |
| 45.) | H.Jatzkewitz u. Mitarbb. | Hoppe-Seyler's Ztschr. f.physiol.Chemie | 292, | 94 | (1953) |
| | | | 305, | 53 | (1956) |
| | H.Hellmann | Hoppe-Seyler's Ztschr. f.physiol.Chemie | 288, | 95 | (1951) |
| | E.Vidic | Arzneimittelforschung | 5, | 291 | (1955) |
| 46.) | R.Munier u. M.Mackeboeuf | Bull.Soc.chim.Biol. | 33, | 846 | |
| | | | 34, | 204 | |
| | D.Dragendorff | Z.analyt.Chem. | 5, | 406 | (1866) |
| | G.Capelli | Annali chim. Appl. | 14, | 261 | |
| | | ref.Chem.Zentr. | 1924 II, | 2605 | |
| 47.) | D.W.Adamson u.Mitarbb. | Aminoalkyltertiäry Carbinols and Derived Products, Part I-IV | | | |
| | | J.Chem.Soc. | | 144 | (1949) |
| | | a.a.O. weitere | | 885 | (1950) |
| | | | | 1039 | (1950) |
| | | | | 52 | (1951) |
| | A.W.Ruddy u. J.S.Buckley | J.Am.Chem.Soc. | 72, | 718 | (1950) |
| | R.W.Cunningham u.Mitarbb. | J.Pharmacol.Exptl.Therap. | 96, | 151 | (1949) |
| | F.Hauschild | Pharmakologie und Grundlagen der Toxikologie, Verlag VEB Georg Thieme (Leipzig 1958) | | 640f. | |
| | D.Bowet u. V.G.Longer | J.Pharmacol.Exptl.Therap. | 102, | 22 | (1951) |
| | J.Jacob | Arch.intern.pharmacodynamic | 89, | 106 | (1952) |
| | V.M.Dielemann | Arch.intern.pharmacodynamic | 89, | 353 | (1952) |
| 48.) | F.Hauschild | Pharmakologie und Grundlagen der Toxikologie Verlag VEB Georg Thieme (Leipzig 1958) | | 715ff. | |
| 49.) | F.Straus | Liebigs Ann. | 393, | 266,3,19, 324 | |
| | K.Heß, W.Weltzien | Ber.dtsch.chem.Ges. | 54, | 2511 | (1921) |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 50.) | R.Riemschneider u.Mitarbb. | Mh.Chem. | 88, | 1099 | (1957) |
| | | Mh.Chem. | 90, | 518 | (1959) |
| | R.Riemschneider u.Mitarbb. | | unveröffentlicht | | |
| 51.) | A.Reissert | Ber.dtsch.chem.Ges. | 26, | 2140 | (1893) |
| | W.Aschan | Ber.dtsch.chem.Ges. | 23, | 3692 | (1890) |
| | S.Gabriel | Ber.dtsch.chem.Ges. | 23, | 1771 | (1890) |
| | | | 42, | 4051 | (1909) |
| | A.Manasse | Ber.dtsch.chem.Ges. | 35, | 1368 | (1902) |
| 52.) | S.Gabriel, R.Stelzner | Ber.dtsch.chem.Ges. | 28, | 2929 | (1895) |
| | H.Bestian | in Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Verlag Georg Thieme (Stuttgart 1955) | 11,2 | 326ff. | |
| | | Liebigs Ann. | 566, | 210 | (1950) |
| | C.C.Howard u. W.Markwald | Ber.dtsch.chem.Ges. | 32, | 2037 | (1899) |
| 53.) | W.Traube u. E.Lehmann | Ber.dtsch.chem.Ges. | 34, | 1977 | (1901) |
| | AlMichael, N.Weiner | J.Am.Chem.Soc. | 56, | 2012 | (1934) |
| | K.Packendorff | C.A. (Doklady) Acad.Sci. URSS (N.S.7) | 25, | 387 | (1940) |
| | | Ref.Chem.Zentr. | 1940 II, | 2450f. | |
| | | C.R. (Doklady) Acad.Sci. URSS (N.S.8) | 27, | 956 | (1940) |
| 54.) | H.A.Harrison, H.Wood | J.Chem.Soc. | | 1195 | (1926) |
| | R.Stoermer u.Mitarbb. | Liebigs Ann. | 409, | 20<br>36 | (1915) |
| | P.Ruggli u. F.Lang, | Helv.chim.Acta | 21, | 49 | (1938) |
| | W.Borsche | Ber.dtsch.chem.Ges. | 42, | 3596 | (1909) |
| | R.Adams u. A.F.Thal | in Organic Syntheses Übers. R.Asmus, Verlag F.Vieweg und Sohn (Braunschweig 1937) | I, | 100 | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| G.R.Robertson | in Organic Syntheses Übers.R.Asmus, Verlag F.Vieweg und Sohn (Braunschweig 1937) | I, | 396 | |
| G.R.Robertson u. J.Stieglitz | J.Am.Chem.Soc. | 43, | 180 | (1921) |
| H.Salkowski | Ber.dtsch.chem.Ges. | 17, | 504 | (1884) |
| J.W.Baker, K.E.Cooper, C.K.Ingold | J.Chem.Soc. | | 430 | (1928) |
| J.Pschorr u.Mitarbb. | Ber.dtsch.chem.Ges. | 33, | 170 | (1900) |
| I.R.Johnson | in Organic Reactions, Verlag John Wiley and Sons Inc. (New York 1947) | I, | 211ff. | |
| 55.) E.Wegscheider u. R.Spaeth | Mh.Chem. | 30, | 843 | (1909) |
| | | 31, | 1006 | (1910) |
| | | 36, | 35 | (1915) |
| | s.a. Chem.Zentr. | 1910 I, | 1421 | |
| | Beilsteins Handb.der org. Chem. | 17, | 6 | |
| E.Knoevenagel | Liebigs Ann. | 402, | 127 | (1914) |
| O.Bayer | in Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie , Verlag Georg Thieme (Stuttgart 1955) | 7,1, | 442 | |
| H.Henecka | in Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Verlag Georg Thieme (Stuttgart 1955) | 8, | 555 | |
| R.Adams, E.H.Vollweiler | J.Am.Chem.Soc. | 40, | 1732 | (1918) |
| H.E.French u. R.Adams | J.Am.Chem.Soc. | 43, | 651 | (1921) |
| 56.) J.S.Salkind | Journ.Russ Phys.-Chem.Ges. Ref.Chem.Zentr. | 1916 II, | 384 | |
| | | 1914 I, | 1813 | |
| | | 1915 II, | 696 | |
| | | 1923 I, | 646 | |
| | | 1923 III, | 1390 | |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 57.) | W.A.Noyes u. P.K.Porter | in Organic Syntheses Übers. R.Asmus, Verlag F.Vieweg und Sohn (Braunschweig 1937) | I, | 456 | |
| | P.L.Salzberg u. J.V.Supniewski | in Organic Syntheses Übers. R.Asmus, Verlag F.Vieweg und Sohn (Braunschweig 1937) | I, | 113 | |
| | W.Aschan | Ber.dtsch.chem.Ges. | 24, | 3692 | (1891) |
| | | | 23, | 2449 | (1890) |
| | A.Reissert | Ber.dtsch.chem.Ges. | 26, | 2140 | (1893) |
| 58.) | H.Bestian | in Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Verlag Georg Thieme (Stuttgart 1955) | 11,2, | 235f. | |
| | A.A.Goldberg u. W.Kelly | J.Chem.Soc. | | 1919 | (1948) |
| 59.) | R.Riemschneider u.H.Kampfer | Mh.Chem. | 90, | 521 | (1959) |
| 60.) | A.V.Ingersoll | in Organic Reactions, Verlag John Wiley and Sons Inc.(New York 1949) | II, | 377f. | |
| | | a.a.O. weitere | | | |
| 61.) | W.Theilhacker | in Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Verlag Georg Thieme (Stuttgart 1955) | 4,2, | 509 | |
| | F.Cramer | Einschlussverbindungen Verlag Springer (Berlin, Göttingen, Heidelberg 1954) | | 60f.<br>79f. | |
| | V.Prelog u. P.Wieland | Helv.chim.Acta | 27, | 1127 | (1944) |
| | M.Kotake, T.Sakan, N.Nakamura u. S.Senoh | J.Am.Chem.Soc. | 73, | 2973 | (1951) |
| | C.E.Dalgliesch | J.Chem.Soc. | | 3940 | (1952 |
| | F.Eisenlohr u. G.Meier | Ber.dtsch.chem.Ges. | 71, | 1005 | (1938) |
| | S.Ishraelashvili, J.Gottlieb, M.Imber u. H.Abas | J.org.Chem. | 16, | 1519 | (1951) |

## LEBENSLAUF

Am 14. Juni 1933 wurde ich, Klaus Brendel, als Sohn des Kaufmannes Erich Brendel und seiner Ehefrau Eva geb. Keyszelitz in Berlin-Charlottenburg geboren.

Mein Schulbesuch von 1939 bis 1951 war bedingt durch Kriegs- und Nachkriegsverhältnisse äusserst unregelmässig. Am 5. Juni 1951 legte ich wieder in Berlin am Askanischen Gymnasium die Reifeprüfung ab. Am 6. Mai 1952 wurde ich unter dem Rektorat von Prof. Dr. Freiherr von Kreß an der Math.-nat.-Fakultät der Freien Universität Berlin immatrikuliert und bestand am 12. Juli 1955 die Vorprüfung zur Diplomprüfung in Chemie. Nach Anfertigung einer Diplomarbeit am Institut für Biochemie legte ich die Diplomprüfung am 28. Februar 1959 ab. Von diesem Zeitpunkt an arbeite ich an meiner Dissertation.

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Prof. Dr.:

Jahr, Lassen. Lautsch, Lorenz, Richter, Riemschneider, Schenk, Schmidt, Stranski und Ueberreiter.